

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 04 janvier 2001 (04.01.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01174	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 17395 PC WAR
Date du dépôt international (jour/mois/année) 28 avril 2000 (28.04.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 28 avril 1999 (28.04.99)
Déposant GAUDILLIERE, Bernard etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

30 octobre 2000 (30.10.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--


# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Express Mail No. EF378128419US

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 17395 PC WAR 164		<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01174		Date du dépôt international (jour/mois/année) 28/04/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 28/04/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D487/04			
Déposant WARNER-LAMBERT COMPANY.			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 7 feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 30/10/2000		Date d'achèvement du présent rapport 30.05.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé  Kyriakakou, G  N° de téléphone +49 89 2399 7835	



# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01174

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-151                      version initiale

### Revendications, N°:

1-5,6 (partie),7 (partie),                      version initiale  
8 (partie),9 (partie),  
10 (partie),13,14,  
23-33

6 (partie),7 (partie),    reçue(s) le                      23/11/2000    avec la lettre du                      16/11/2000  
8 (partie),9 (partie),  
15-22,34-39

10 (partie),11,            reçue(s) le                      23/04/2001    avec la lettre du                      17/04/2001  
12

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01174

de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffirable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :  
☐ des revendications, n°s :  
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-39
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-39
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-39
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
voir feuille séparée



**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Documents cités**

Il est fait référence aux documents suivants:

WO-A-9906404      (=D1)  
WO-A-9639408      (=D2)  
EP-A-133234        (=D3)  
EP-A-076199        (=D4)  
US-A-3865824       (=D5)  
US-a-3850932       (=D6)  
Progr. Med. Chem. Vol.33 (1996),1   (=D7)

**2. Nouveauté**

L'objet des présentes revendications 1-39 concerne des triazoloquinolinones. Les documents D1-D3 et D5-D7 décrivent des composés hétérocycliques structurellement très éloignés des composés revendiqués. Les triazoloquinazolones décrites dans D4 sont substituées en position 1 par  $-(CH_2)NR_1R_2$  au lieu de  $-NR_1R_2$  des composés revendiqués.

L'objet des revendications 1-39 peut donc être considérée comme nouveau.

**3. Activité inventive**

**3.1** La présente demande a pour objet des composés qui ont une activité inhibitrice de PDE 4 et de TNFa.

**3.2** Les antériorités D1 et D2 qui décrivent de triazolopyridopyridazines et pyrazolotriazolopyridines ayant la même activité biologique représentent l'état de la technique le plus proche.

**3.3** Les résultats des essais pharmacologiques dont il est fait état aux pages 144-150 de la description montrent qu'un nombre des composés revendiqués inhibent l'enzyme PDE4 et la production du TNFa. De plus l'homme du métier pour pouvoir obtenir les composés revendiqués à partir des composés décrits dans D1 et D2, devait effectuer plusieurs modifications de structure. Si en outre l'on considère que d'après les connaissances générales de l'homme du métier, des modifications de structure

même minimales peuvent entraîner d'importants changements au niveau de l'activité biologique, la rétention de l'activité pharmacologique peut être considérée comme inattendue.

**3.4** Les résultats des essais pharmacologiques supplémentaires soumis par le demandeur montrent que les différents substituants combinés entre eux donnent des composés actifs. La grande diversité de composés testée montre qu'il est possible de faire varier la taille et la nature des différents substituants possibles des composés revendiqués, tout en conservant une activité inhibitrice de PDE4 (plus ou moins importante selon les substituants, mais néanmoins toujours présente.

Au vu de ces considérations les présentes revendications 1-39 impliquent une activité inventive.

**3.5** L'objet des revendications 10, 11 et 12 concerne des produits intermédiaires qui sont destinés à la préparation de produits finals objets de la revendication 1. et satisfont donc également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne l'activité inventive.

AVOCATS ASSOCIES  
Marc-Roger Hirsch  
European Patent Attorney  
Ingénieur ENSCS - Lic. & Sciences  
Gérard-Gabriel Lamoureux  
Docteur en Droit  
Spécialiste en Propriété Intellectuelle  
Grégoire Desrousseaux  
European Patent Attorney  
Ingénieur Ecole Polytechnique

AVOCATS  
Jean-Marc Lefrançois  
Caroline Olivieri  
Claire de Chassey

**CABINET HIRSCH  
& ASSOCIES**

AVOCATS - LAW OFFICE  
European Patent Attorneys  
Community Trademark Attorneys

09/980540  
Rec'd PCT/PTO 25 OCT 2001

MAÎTRES EN DROIT  
Elizabeth Simpson-Krarzia  
Emmanuelle Tévenin  
Sylvain Hirsch  
Yves Reinhardt  
Ingénieur ENSAIS  
Michel Rochet  
European Patent Attorney  
Philippe Boos  
Vanessa Bouchara  
Sandra King  
Av. Rothschild

BUREAU INTERNATIONAL DE L'OMPI  
34 Chemin des Colombettes  
1211 GENEVE 20  
SUISSE

Paris, Le 16 Novembre 2000

O/Ref.: 17395WO WAR 164

Demande internationale  
n° PCT/FR00/01174 of 28/04/00  
in the name of: - WARNER-LAMBERT COMPANY

PLICATA

Messieurs,

Nous faisons suite à votre notification en date du 20 septembre 2000 nous transmettant le rapport de recherche international.

La Demanderesse souhaite déposer, en vertu de l'article 19 PCT et des règles 46 et 62.2 PCT, le nouveau jeu de revendications ci-joint, dans lequel elle a apporté des modifications d'ordre purement formel aux revendications.

Ces modifications s'énoncent comme suit :

a) Correction des noms de composé :

Dans la revendication 6 : le produit dénommé " Diméthylamino-méthyl-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one" est corrigé en "1-Diméthylamino-7-méthyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one" dont le support se trouve dans la description page 34 composé 103.

Dans la revendication 8 : le produit dénommé " 4-(Bromo-diméthylamino-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester" est corrigé en " 4-(7-Bromo-1-diméthylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester" dont le support se trouve dans la description page 32 composé 81.

Dans la revendication 9 : le produit dénommé "Bromo-diméthylamino-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one" est corrigé en "7-Bromo-1-diméthylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one" dont le support se trouve dans la description page 28 composé 3.

**b) Correction dans la définition de substituants**

Pour les revendications 15 et 16, la rédaction des phrases du type : "Composé de formule générale VII dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ , R,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 20, avec un composé de formule générale :



dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 20,"

a été corrigées afin de mieux définir les substituants comme suit :

" composés de formule générale VII dans laquelle  $X_2$ , R,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  tel que défini à la revendication 12, avec un composé de formule générale :

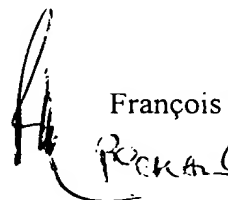


dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1,

**c) Ajout de revendications.**

Les revendications 35 à 39 ont été ajoutées dont le support se trouve dans la description en page 49 lignes 8 à 14 et se rapportent à des pathologies

Nous vous souhaitons bonne réception de la présente et vous prions d'agréer,

 François Pochart

P.J. : nouveau jeu de rev.

Copie : OFFICE EUROPEEN DES BREVETS  
Gitschiner Str 103  
D 10969 BERLIN  
ALLEMAGNE

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 1, 2, 3, ou 4, choisies parmi le groupe comprenant :

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester

7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-((E)-3-pyridin-4-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide

2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide

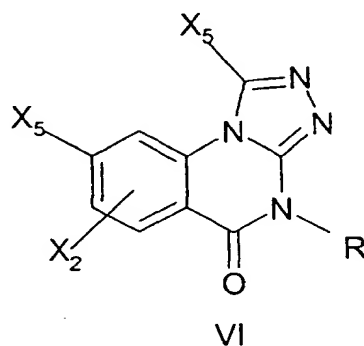
2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

9. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, choisies parmi le groupe comprenant :

7-Bromo-1-dimethylamino-4((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

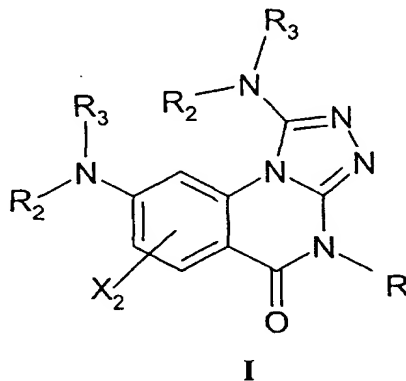
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont identiques, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VI :



- 5 dans laquelle  $X_2$  et R sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  tel que défini à la revendication 12, avec un composé de formule générale :

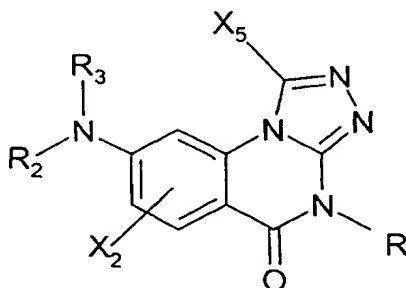


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



10

16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont différents, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VII :

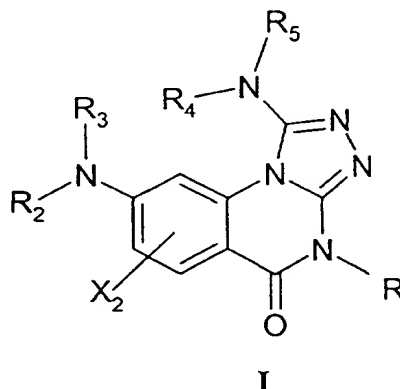




dans laquelle  $X_2$ , R,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  tel que défini à la revendication 12, avec un composé de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



17. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un excipient acceptable en pharmacie.

10

18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ou d'une affection relevant d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiésterases, et plus particulièrement de la PDE4.

15

19. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'asthme.

20. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la bronchite chronique ou l'atteinte pulmonaire aiguë.

20

21. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la dermatite atopique.

22. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertension pulmonaire.

25

34. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la septicémie ou la défaillance polyviscérale.
- 5 35. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la pneumopathie obstructive chronique (ou COPD).
36. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'emphysème.
- 10 37. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la rhinite allergique.
38. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'insuffisance
- 15 cardiaque congestive.
39. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'ostéoporose.

20

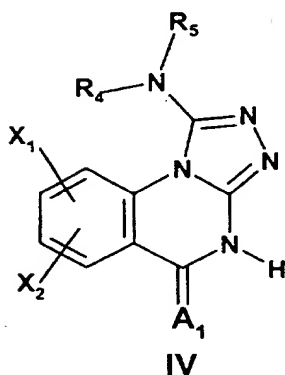
FEUILLE MODIFIEE  
IPEA/EP

dans laquelle :

- $X_1$ ,  $X_2$  et  $A_1$  sont tels que définis à la revendication 1 ;
- les traits pointillés représentent des doubles liaisons optionnelles ;
- $R_6$  est hydrogène ; et
- $R_7$  est S ou hydrazino ;

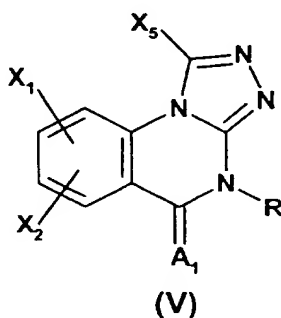
$R_7$  pouvant être lié à l'azote en  $R_6$  pour former un cycle, particulièrement un triazole, éventuellement substitué par un groupement thioalkyle inférieur, mercapto ou halogène, à la condition que lorsque  $R_7$  est S ou hydrazino et que  $X_1$  est hydrogène, halogène, radical alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, radical alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ou radical nitro, alors  $X_2$  n'est pas hydrogène, halogène, radical alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, radical alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ou radical nitro.

#### 11. Composés intermédiaires de formule générale IV :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1.



#### 12. Composés intermédiaires de formule générale V :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  et R sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  ou  $-SO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle.

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 17395 PC WAR 164	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01174	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28/04/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 28/04/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D487/04		
Déposant WARNER-LAMBERT COMPANY.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 7 feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li><li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li><li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li><li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li><li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li><li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li><li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li><li>VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li></ul>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 30/10/2000	Date d'achèvement du présent rapport 30.05.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Kyriakakou, G N° de téléphone +49 89 2399 7835 	

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01174

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-151                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-5,6 (partie),7 (partie),                      version initiale  
8 (partie),9 (partie),  
10 (partie),13,14,  
23-33

6 (partie),7 (partie),    reçue(s) le                      23/11/2000    avec la lettre du                      16/11/2000  
8 (partie),9 (partie),  
15-22,34-39

10 (partie),11,            reçue(s) le                      23/04/2001    avec la lettre du                      17/04/2001  
12

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).  
☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).  
☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.  
☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.  
☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.  
☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.  
☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01174

de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffirable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :  
☐ des revendications, n<sup>os</sup> :  
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-39
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-39
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-39
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Documents cités**

Il est fait référence aux documents suivants:

WO-A-9906404        (=D1)  
WO-A-9639408        (=D2)  
EP-A-133234         (=D3)  
EP-A-076199         (=D4)  
US-A-3865824        (=D5)  
US-a-3850932        (=D6)  
Progr. Med. Chem. Vol.33 (1996),1   (=D7)

**2. Nouveauté**

L'objet des présentes revendications 1-39 concerne des triazoloquinolinones. Les documents D1-D3 et D5-D7 décrivent des composés hétérocycliques structurellement très éloignés des composés revendiqués. Les triazoloquinazolones décrites dans D4 sont substituées en position 1 par  $-(CH_2)NR_1R_2$  au lieu de  $-NR_1R_2$  des composés revendiqués.

L'objet des revendications 1-39 peut donc être considérée comme nouveau.

**3. Activité inventive**

**3.1** La présente demande a pour objet des composés qui ont une activité inhibitrice de PDE 4 et de TNFa.

**3.2** Les antériorités D1 et D2 qui décrivent de triazolopyridopyridazines et pyrazolotriazolopyridines ayant la même activité biologique représentent l'état de la technique le plus proche.

**3.3** Les résultats des essais pharmacologiques dont il est fait état aux pages 144-150 de la description montrent qu'un nombre des composés revendiqués inhibent l'enzyme PDE4 et la production du TNFa. De plus l'homme du métier pour pouvoir obtenir les composés revendiqués à partir des composés décrits dans D1 et D2, devait effectuer plusieurs modifications de structure. Si en outre l'on considère que d'après les connaissances générales de l'homme du métier, des modifications de structure

même minimales peuvent entraîner d'importants changements au niveau de l'activité biologique, la rétention de l'activité pharmacologique peut être considérée comme inattendue.

**3.4** Les résultats des essais pharmacologiques supplémentaires soumis par le demandeur montrent que les différents substituants combinés entre eux donnent des composés actifs. La grande diversité de composés testée montre qu'il est possible de faire varier la taille et la nature des différents substituants possibles des composés revendiqués, tout en conservant une activité inhibitrice de PDE4 (plus ou moins importante selon les substituants, mais néanmoins toujours présente).

Au vu de ces considérations les présentes revendications 1-39 impliquent une activité inventive.

**3.5** L'objet des revendications 10, 11 et 12 concerne des produits intermédiaires qui sont destinés à la préparation de produits finals objets de la revendication 1. et satisfont donc également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne l'activité inventive.



1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 1, 2, 3, ou 4, choisies parmi le groupe comprenant :

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester

7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-((E)-3-pyridin-4-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

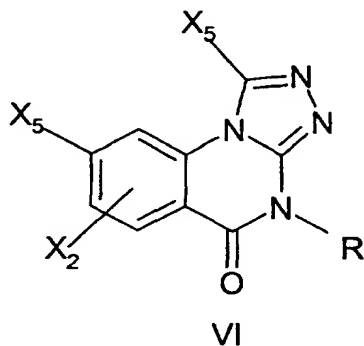
4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

- 7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester
- 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide
- 2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
- 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide
- 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide
- 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione
9. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, choisies parmi le groupe comprenant :
- 7-Bromo-1-dimethylamino-4((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

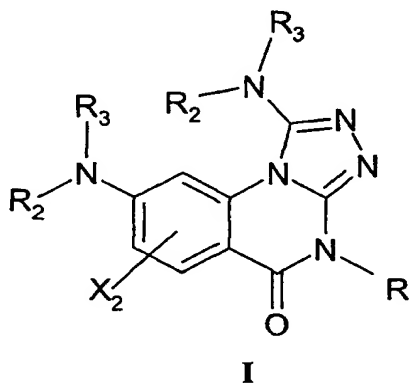
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont identiques, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VI :



- 5 dans laquelle  $X_2$  et R sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  tel que défini à la revendication 12, avec un composé de formule générale :

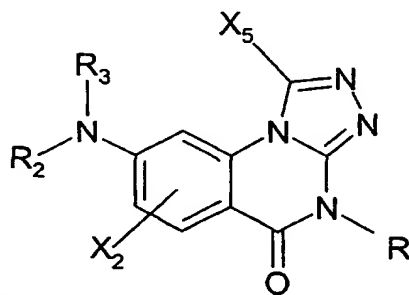


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1,  
pour obtenir un composé de formule générale (I) :



10

16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont différents, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VII :

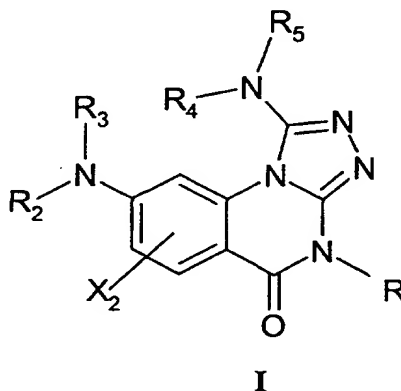


FEUILLE MODIFIÉE  
IPSA/EP

dans laquelle  $X_2$ , R,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  tel que défini à la revendication 12, avec un composé de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



17. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un excipient acceptable en pharmacie.

10

18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ou d'une affection relevant d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiésterases, et plus particulièrement de la PDE4.

15

19. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'asthme.

20. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la bronchite chronique ou l'atteinte pulmonaire aiguë.

20

21. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la dermatite atopique.

22. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertension pulmonaire.

25

FEUILLE MODIFIEE  
IPEA/EP

34. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la septicémie ou la défaillance polyviscérale.
- 5 35. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la pneumopathie obstructive chronique (ou COPD).
36. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'emphysème.
- 10 37. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la rhinite allergique.
- 15 38. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'insuffisance cardiaque congestive.
39. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'ostéoporose.
- 20

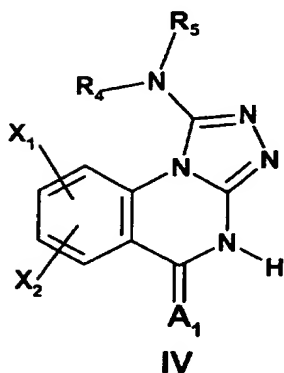
FEUILLE MODIFIEE  
IPEA/EP

dans laquelle :

- $X_1$ ,  $X_2$  et  $A_1$  sont tels que définis à la revendication 1 ;
- les traits pointillés représentent des doubles liaisons optionnelles ;
- $R_6$  est hydrogène ; et
- $R_7$  est S ou hydrazino ;

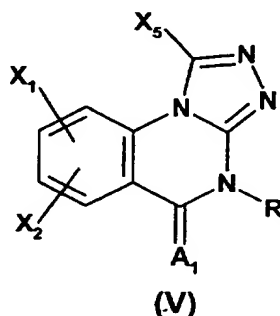
$R_7$  pouvant être lié à l'azote en  $R_6$  pour former un cycle, particulièrement un triazole, éventuellement substitué par un groupement thioalkyle inférieur, mercapto ou halogène, à la condition que lorsque  $R_7$  est S ou hydrazino et que  $X_1$  est hydrogène, halogène, radical alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, radical alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ou radical nitro, alors  $X_2$  n'est pas hydrogène, halogène, radical alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, radical alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ou radical nitro.

#### 11. Composés intermédiaires de formule générale IV :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1.

#### 12. Composés intermédiaires de formule générale V :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  et  $R$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-COX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  ou  $-SO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle.

**Translation of the item V of the international preliminary examination  
report dated 05/30/2001**

**Motivated declaration according to the rule 66.2(a)(ii) related to novelty, inventive step and the possibility of industrial application; citations and explanations supporting this declaration.**

**1. Cited documents**

It is made reference to the following documents :

WO-A-9906404 (=D1)  
WO-A-9639408 (=D2)  
EP-A-133234 (=D3)  
EP-A-076199 (=D4)  
US-A-3865824 (=D5)  
US-A-3850932 (=D6)  
Progr. Med. Chem. Vol.33(1996),1 (D7)

**2. Novelty**

The object of the present claims 1 to 39 is related to triazoloquinolinones. The documents D1-D3 and D5 to D7 disclose heterocyclic compounds very remote structurally from the claimed compounds. The triazoloquinazolones disclosed in D4 are substituted in position 1 by  $-(CH_2)NR_1R_2$  instead of  $-NR_1R_2$  of the claimed compounds.

The subject-matter of claims 1-39 can consequently be considered as novel.

**3. Inventive step**

3.1 The present application is related to compounds having an inhibitory activity of PDE4 and TNFa.

3.2 The D1 and D2 prior art, which disclose triazolopyridopyridazines and pyrazolotriazolopyridines having the same biological activity represent the closest prior art.

3.3 The results of pharmacological assays such as presented in pages 144-150 of the description show that a number of claimed compounds inhibit the enzyme PDE4 and the production of TNFa. Moreover, in order to obtain the claims compounds from the compounds described in D1 and D2, the person skilled in the art should perform several structural modifications. If, additionally, one considers that, from the general knowledge of the person skilled man in the art, some modifications of structure, even minor, can lead to important changes in the biological activity, the retention of pharmacological activity can be considered as unexpected.

3.4 The results from the additional pharmacological assays submitted by the applicant show that the different substituents combined with each other provide some active compounds. The high diversity of the compounds tested show that it is possible to make variations of size and nature of the different possible substituents of the claimed compounds, while conserving the PDE4 inhibitory activity (more or less significant according to the substituents, but however always present).

In view of these considerations, the present claims 1-39 imply an inventive step.

3.5 The subject-matter of claims 10, 11 and 12 is related to intermediate products which are destined to the preparation of final products object of claim 1, and satisfy consequently also, as such, the PCT requirements concerning the inventive step.

Express Mail No. EF378128419US



## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 17395 PC WAR	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01174	Date du dépôt international(jour/mois/année) 28/04/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 28/04/1999
Déposant WARNER-LAMBERT COMPANY.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:  
**1-AMINO TRIAZOLO[4,3-A] QUINAZOLINE-5-ONES ET/OU -5- THIONES INHIBITRICES DE PHOSPHODIESTERASES IV**

5. En ce qui concerne l'**abrégi**,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☒ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des **dessins** à publier avec l'abrégi est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

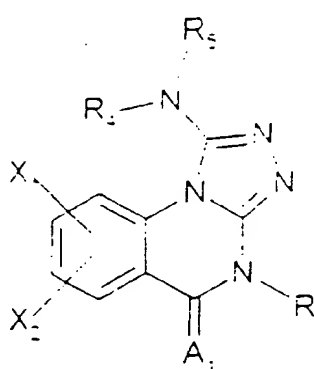
☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

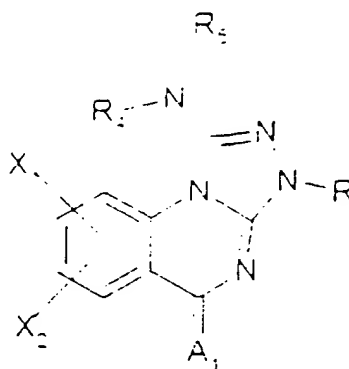
Express Mail No. EF378128419US

## Cadr III TEXTE DE L'ABREGE (suite du point 5 de la première feuille )

La présente invention concerne des dérivés de Triazolo[4,3-a]quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones de formule I ou II:



I



II

I et II étant des isomères de position du groupe R sur les azotes 3 ou 4, et éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leur procédé de préparation et les compositions en contenant.  
Ces composés sont des inhibiteurs des phosphodiésterases 4 (PDE-4)

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D487/04 A61K31/505

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 06404 A (ALMIRALL PRODESFARMA S.A) 11 février 1999 (1999-02-11) le document en entier ---	1, 18, 23
A	WO 96 39408 A (PFIZER INC.) 12 décembre 1996 (1996-12-12) le document en entier ---	1, 18, 23
A	EP 0 133 234 A (DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.) 20 février 1985 (1985-02-20) le document en entier ---	1, 18, 23
A	EP 0 076 199 A (ROUSSEL-UCLAF) 6 avril 1983 (1983-04-06) cité dans la demande le document en entier ---	1, 18, 23
	--- -/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 août 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kyriakakou, G

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 865 824 A (JOZE KOBE ET AL.) 11 février 1975 (1975-02-11) le document en entier ---	1, 18, 23
A	US 3 850 932 A (FAIZULLA G. KATHAWALA) 26 novembre 1974 (1974-11-26) le document en entier ---	1, 18, 23
A	MALCOLM N. PALFREYMAN ET AL: "phosphodiesterase Type IV Inhibitors" PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, 1996, pages 1-52, XP000650817 page 22 -page 23 -----	1, 23

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/01174

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9906404 A	11-02-1999	ES 2137113 A	01-12-1999
		AU 8861298 A	22-02-1999
		EP 1001955 A	24-05-2000
		NO 20000394 A	27-03-2000
		ZA 9806248 A	05-02-1999
WO 9639408 A	12-12-1996	CA 2223624 A	12-12-1996
		HU 9601541 A	28-02-1997
		AP 609 A	03-09-1997
		AU 694871 B	30-07-1998
		AU 5477396 A	19-12-1996
		BG 62568 B	29-02-2000
		BG 100640 A	31-03-1997
		BR 9602627 A	01-09-1998
		CN 1142499 A	12-02-1997
		CZ 9601626 A	15-01-1997
		EP 0837860 A	29-04-1998
		FI 974434 A	05-12-1997
		HR 960268 A	31-08-1997
		JP 10510242 T	06-10-1998
		KR 191972 B	15-06-1999
		LV 11620 A	20-12-1996
		LV 11620 B	20-04-1997
		NO 962320 A	09-12-1996
		NZ 286734 A	26-02-1998
		PL 314459 A	09-12-1996
		SG 54341 A	16-11-1998
		SI 9600186 A	30-04-1997
		SK 71896 A	07-05-1997
		TR 970185 A	21-03-1997
		US 6004974 A	21-12-1999
EP 133234 A	20-02-1985	JP 1729820 C	29-01-1993
		JP 4019996 B	31-03-1992
		JP 60028979 A	14-02-1985
		CA 1231947 A	26-01-1988
		DE 3477667 D	18-05-1989
EP 76199 A	06-04-1983	US 4610987 A	09-09-1986
		AT 24509 T	15-01-1987
		AU 554959 B	11-09-1986
		AU 8862382 A	31-03-1983
		CA 1193597 A	17-09-1985
		DE 3274860 D	05-02-1987
		DK 420682 A,B,	25-03-1983
		ES 515904 D	16-10-1983
		ES 8400440 A	16-01-1984
		FI 823278 A,B,	25-03-1983
		GB 2108495 A,B	18-05-1983
		GR 78044 A	26-09-1984
		HU 186975 B	28-10-1985
		IE 53858 B	29-03-1989
		IL 66835 A	31-05-1988
		JP 1657677 C	21-04-1992
		JP 3022389 B	26-03-1991
		JP 58065292 A	18-04-1983
		MX 155086 A	26-01-1988
		PT 75602 A,B	01-10-1982

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/01174

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 76199 A		US 4472400 A ZA 8206891 A	18-09-1984 26-10-1983
US 3865824 A	11-02-1975	AUCUN	
US 3850932 A	26-11-1974	AUCUN	

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones and/or -5-thiones according to claim 1, 2, 3, or 4, chosen among the group including :

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester

7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-((E)-3-pyridin-4-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester



7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide

2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide

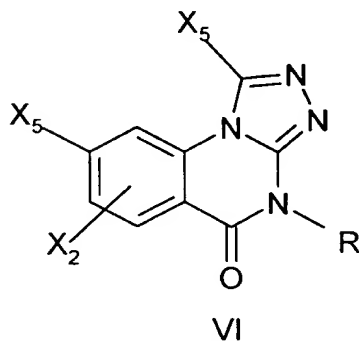
2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

9. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones and/or -5-thiones according to any of claims 1 to 4, chosen among the group including :

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

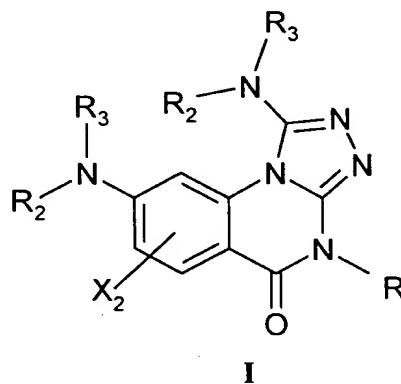
15. Process according to claim 14, characterized in that when  $X_1$  is  $-NR^2R^3$  and  $-NR^2R^3$  and  $-NR^4R^5$  are identical, formula I compounds are obtained by reacting a compound of general formula VI :



- 5 in which  $X_2$  and R are such as defined in claim 1, and  $X_5$  is such as defined in claim 12, with a compound of general formula :

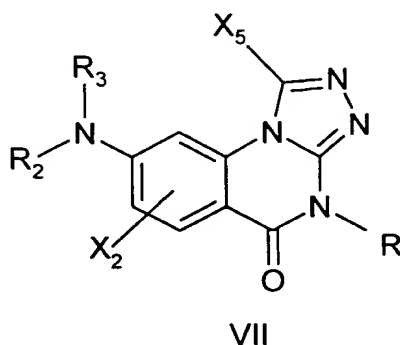


in which  $R^2$  and  $R^3$  are such as defined in claim 1, to obtain a compound of general formula (I) :



10

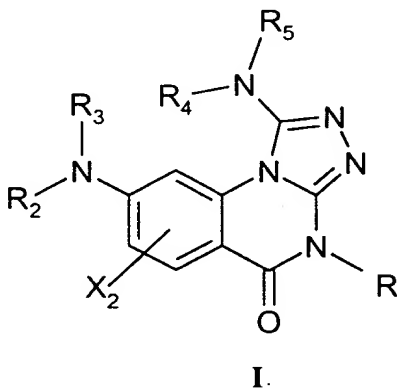
16. Process according to claim 14, characterized in that when  $X_1$  is  $-NR^2R^3$  and  $-NR^2R^3$  and  $-NR^4R^5$  are different, formula I compounds are obtained by reacting a compound of general formula VII :



in which X<sub>2</sub>, R, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are such as defined in claim 1 and X<sub>5</sub> is such as defined in claim 12 with a compound of general formula :



- 5 in which R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are such as defined in claim 1,  
to obtain a compound of general formula (I) :



- 10 17. Pharmaceutical composition including a compound according to any of claims 1 to 9 and a pharmacologically acceptable carrier.
18. Use of a compound according to any of claims 1 to 9 for drug preparation intended for treatment of disease or illness relying on therapy by phosphodiesterase inhibition, and more particularly of PDE4.
- 15 19. Use according to claim 18, characterized in that the disease is asthma.
20. Use according to claim 18, characterized in that the disease is chronic bronchitis or acute pulmonary attack.
- 20 21. Use according to claim 18, characterized in that the disease is atopic dermatitis.
22. Use according to claim 18, characterized in that the disease is pulmonary high blood pressure.

34. Use according to claim 18, characterized in that the disease is septicemia or polyvisceral deficiencies.

5 35. Use according to claim 18, characterized in that the disease is chronic obstructive pulmonary disease.

36. Use according to claim 18, characterized in that the disease is emphysema.

10 37. Use according to claim 18, characterized in that the disease is allergic rhinitis.

38. Use according to claim 18, characterized in that the disease is congestive cardiac insufficiency.

39. Use according to claim 18, characterized in that the disease is osteoporosis.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
9 novembre 2000 (09.11.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 00/66584 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 487/04, A61K 31/505

Charles [FR/FR]; 3, rue Auguste Daix, F-94260 Fresnes  
(FR). BREUZARD, Francine [FR/FR]; 42, rue Fontaine  
Cornaille, F-91400 Quincey sous Senart (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01174

(74) Mandataires: POCHART, François etc.; Cabinet  
Hirsch-Desrousseaux-Pochart, 34, rue de Bassano,  
F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international: 28 avril 2000 (28.04.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG,  
BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG,  
MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT,  
UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/05398 28 avril 1999 (28.04.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor  
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): GAUDIL-  
LIERE, Bernard [FR/FR]; 28, rue de Zillina, F-92000  
Nanterre (FR). LAVALETTE, Rémi [FR/FR]; 5, rue Léon-  
tine Sohier, F-91160 Longjumeau (FR). ANDRIANJARA,

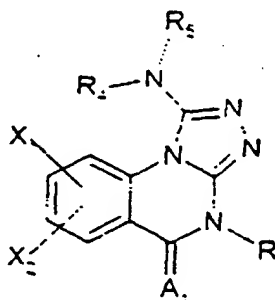
Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avec revendications modifiées.

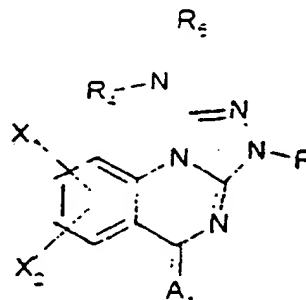
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 1-AMINO TRIAZOLO<sub>4,3-a</sub> QUINAZOLINE-5-ONES AND OR -5-THIONES INHIBITING PHOSPHODI-  
ESTERASE IV

(54) Titre: 1-AMINO TRIAZOLO<sub>4,3-a</sub> QUINAZOLINE-5-ONES ET/OU -5-THIONES INHIBITRICES DE PHOSPHODIES-  
TERASES IV



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to triazolo[4,3-a]quinazoline-5-ones and/or 5-thiones of formula (I) or (II), whereby (I) and (II) are position isomers of group R on nitrogen 3 or 4. Optionally, the invention also relates to the racemic forms, isomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. The invention further relates to a method for the production thereof and to compositions containing said derivatives. The compounds act as inhibitors of phosphodiesterase IV (PDE-4).

(57) Abrégé: La présente invention concerne des dérivés de Triazolo[4,3-a]quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones de formule (I) ou (II): (I) et (II) étant des isomères de position du groupe R sur les azotes 3 ou 4, et éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leur sels pharmaceutiquement acceptables, leur procédé de préparation et les compositions en contenant. Ces composés sont des inhibiteurs des phosphodiesterases 4 (PDE-4).

WO 00/66584 A1

**WO 00/66584 A1**



**Date de publication des revendications modifiées:**

15 février 2001

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

1-AMINO TRIAZOLO[4,3-a] QUINAZOLINE-5-ONES ET/OU -5-THIONES INHIBITRICES DE PHOSPHODI-  
ESTERASES IV

### Domaine de l'invention

- 5 La présente invention est relative à de nouvelles triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones utiles pour la préparation de médicaments permettant de traiter des affections relevant d'une thérapie par un inhibiteur de phosphodiésterases 4. Ces médicaments sont utiles notamment comme anti-inflammatoires, anti-allergiques, bronchodilatateurs, anti-asthmatiques, ou inhibiteurs de TNF $\alpha$ .

10

### Arrière-plan technologique de l'invention

- L'adénosine 3', 5'-monophosphate cyclique (AMPc) est un second messager intracellulaire ubiquitaire, intermédiaire entre un premier messager (hormone, neurotransmetteur, ou autacoïde) et les réponses fonctionnelles cellulaires : le premier messager stimule l'enzyme  
15 responsable de la synthèse de l'AMPc ; l'AMPc intervient alors, selon les cellules en cause, dans de très nombreuses fonctions : métaboliques, contractiles, ou sécrétoires.

Les effets de l'AMPc prennent fin lorsqu'il est dégradé par les phosphodiésterases des nucléotides cycliques, enzymes intracellulaires qui catalysent son hydrolyse en adénosine 5'-monophosphate inactive.

- 20 On distingue chez les mammifères au moins sept grandes familles de phosphodiésterases des nucléotides cycliques (PDE) numérotées de 1 à 7 selon leur structure, leur comportement cinétique, leur spécificité de substrat, ou leur sensibilité à des effecteurs (Beavo J.A. *et al.* (1990) Trends Pharmacol. Sci. 11, 150-155. Beavo J.A. *et al.* (1994) Molecular Pharmacol. 46, 399-405). Les PDE4 sont spécifiques de l'AMPc.

- 25 Des composés inhibiteurs non spécifiques de phosphodiésterases sont connus, qui inhibent plusieurs familles d'enzymes. C'est le cas de certaines méthylxanthines comme la théophylline. Ces composés ont un index thérapeutique faible, notamment en raison de leur action sur des types de PDE présents dans des cellules autres que les cellules cibles. A l'inverse, certaines familles de PDE peuvent être inhibées sélectivement par divers agents  
30 pharmacologiques : l'hydrolyse des nucléotides cycliques est ralentie et donc leur concentration augmente dans les seules cellules où se trouve le type de PDE sensible à l'inhibiteur.

Un intérêt particulier se manifeste pour les phosphodiésterases 4 (PDE4), qui ont été identifiées dans de nombreux tissus dont le système nerveux central, le cœur, l'endothélium

vasculaire, le muscle lisse vasculaire et celui des voies aériennes, les lignées myéloïdes et lymphoïdes.

Une augmentation de l'AMPc dans les cellules impliquées dans l'inflammation inhibe leur activation : inhibition de la synthèse et de la libération de médiateurs au niveau des mastocytes, des monocytes, des polynucléaires éosinophiles et basophiles, inhibition du chimiotactisme et de la dégranulation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, inhibition des divisions et de la différenciation des lymphocytes.

Les cytokines, notamment TNF et interleukines, produites par différents types de leukocytes comme les lymphocytes T et les polynucléaires éosinophiles, jouent un rôle important dans le déclenchement des manifestations inflammatoires en particulier en réponse à une stimulation par un allergène au niveau des voies respiratoires.

D'autre part, l'AMPc diminue le tonus des fibres musculaires lisses des voies aériennes ; les inhibiteurs de PDE4 déterminent une bronchorelaxation.

La pneumopathie obstructive chronique (chronic obstructive pulmonary disease ou COPD en anglais) est une pathologie chronique, d'évolution lente, se caractérisant par l'obstruction des voies respiratoires (associée à une inflammation des voies respiratoires et à une numération élevée des neutrophiles). L'altération de la fonction pulmonaire est en grande partie irréversible (bien que des améliorations soient possibles avec un traitement par des bronchodilatateurs).

La présentation clinique de la pneumopathie obstructive chronique peut varier selon la gravité de l'atteinte, allant d'une simple bronchite chronique non invalidante à un état très invalidant à type d'insuffisance respiratoire chronique. Les caractéristiques cliniques principales des patients souffrant d'une pneumopathie obstructive chronique sont la bronchite chronique et/ou l'emphysème (associés à une inflammation des voies respiratoires et/ou une numération élevée des neutrophiles).

Au cours de ces dernières années, des inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase 4 de seconde génération ont été proposés en tant qu'agents potentiellement efficaces dans le traitement de la pneumopathie obstructive chronique. Voir, entre autres, Doherty, *Chemical Biology* 1999, 3:466-473 ; Mohammed et al, *Anti-inflammatory & Immunodilatory Investigational Drugs* 1999 1(1) :1-28 ; Schmidt et al, *Clinical and Experimental Allergy*, 29, supplement 2, 99-109.

Ariflo, un inhibiteur de la PDE 4 actif par voie orale, a été proposé pour le traitement de la pneumopathie obstructive chronique. Voir, entre autres : Nieman et al, *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157 :A413 ; Underwood et al, *Eur Respir J* 1998, 12 :86s ; Compton et al,



Am J Respir Crit Care Med 1999, 159 :A522. Voir également l'exposé oral de Compton lors de la réunion de l'"European Respiratory Society" qui s'est tenue à Madrid, le 12 octobre 1999, ainsi que celui de Torphy et Underwood lors du 4<sup>ème</sup> congrès mondial sur l'inflammation qui s'est tenu à Paris, du 27 au 30 juin 1999. Ariflo est actuellement à l'étude, dans des essais cliniques de phase III, pour le traitement de la pneumopathie obstructive chronique.

Toutefois, il convient de préciser qu'Ariflo présente quelques inconvénients. En effet, des effets indésirables significatifs, de type nausées et vomissements, ont été rapportés après administration d'une dose de 20 mg en prise unique. Voir Murdoch et al, Am J Respir Crit Care Med 1998, 157 :A409. L'apparition d'effets indésirables à des doses si faibles limitera le recours à Ariflo et empêchera l'utilisation de formes pharmaceutiques à dosage unique quotidien, conduisant ainsi à l'inconfort du patient.

L'ostéoporose est une maladie se caractérisant par une diminution de la masse osseuse et la perte de l'architecture squelettique, entraînant ainsi la fracture de l'os. Un grand nombre de femmes, au stade de la post-ménopause, souffrent de cette maladie et le nombre des patients ne cesse de croître.

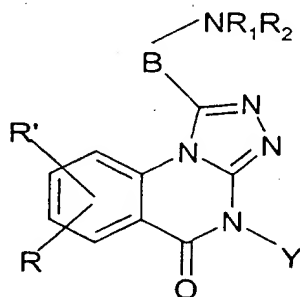
Il existe deux types de cellules distinctes dans l'os : les ostéoblastes, qui participent à la formation de l'os ; et les ostéoclastes, qui jouent un rôle dans la résorption osseuse. Plus particulièrement, la masse osseuse résulte de la somme de la formation de l'os par les ostéoblastes et de la résorption de l'os par les ostéoclastes. Par conséquent, les molécules inhibant la résorption osseuse induite par les ostéoclastes sont efficaces dans le traitement de l'ostéoporose. La calcitonine, les biphosphonates et vraisemblablement les estrogènes sont des agents luttant contre la résorption et ils sont utilisés en clinique. Les molécules stimulant la formation de l'os par les ostéoblastes constituent également des agents prometteurs dans le traitement de l'ostéoporose. Voir aussi, Yoshihiro et al. Jpn. J. Pharmacolog. 1999, 79, 477 - 483.

Depuis quelques années une recherche extensive a été menée pour l'obtention et la mise au point d'inhibiteurs puissants de PDE4. Elle s'avère difficile du fait que beaucoup des inhibiteurs potentiels de PDE4 ne sont pas dénués d'activité sur les phosphodiésterases des autres familles.

A ce jour, le manque de sélectivité des inhibiteurs de PDE4 représente donc un problème important, étant donné l'étendue des fonctions régulées par l'AMPc. Il existe donc un besoin

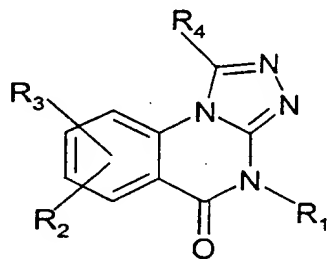
pour des inhibiteurs puissants et sélectifs de PDE4, c'est-à-dire n'ayant pas d'action vis-à-vis des PDE appartenant à d'autres familles.

Le brevet européen EP 0076199 décrit des composés ayant la formule générale suivante :



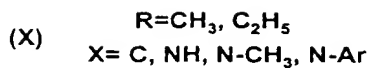
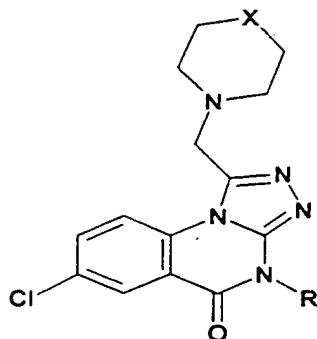
- 5 dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent H, halogène, alkyle C<sub>1-3</sub>, alcoxy ou nitro ; Y représente un groupe alkyle, cycloalkyle C<sub>3-8</sub>, alkenyle C<sub>2-4</sub>, aryle ou aralkyle et B représente (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> avec n = 1, 2, 3 ou CH(CH<sub>3</sub>). L'utilisation de ces composés est proposée pour le traitement de l'asthme, la bronchite et les désordres allergiques.

- 10 Le brevet DDR158549 décrit des composés ayant la formule générale suivante :



- dans laquelle R<sub>1</sub> représente H, alkyle ou aryle ; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent H, alkyle, halogène, OH, SH, O-alkyle, S-alkyle ; R<sub>4</sub> représente H, alkyle, halogénoalkyle, OH, SH, O-alkyle, S-alkyle, SO<sub>2</sub>-alkyle, NH<sub>2</sub>, SCN, aryle, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOalkyle et n = 0 à 2. L'utilisation de ces  
15 composés est proposée à titre de diurétiques et d'antianaphylactiques.

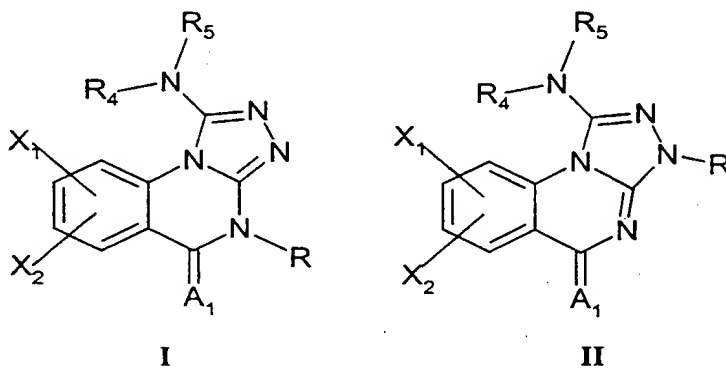
Ram et al., dans J.Prakt.Chem, 1990, 332(5), 629-39 décrivent des composés ayant la formule générale suivante :



L'utilisation de ces composés est proposée pour le traitement de l'hypertension.

## 5 Sommaire de l'invention

L'invention concerne les triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones de formule I ou II :



10 I et II étant des isomères de position du groupe R sur les azotes 3 ou 4, dans lesquelles :

- A<sub>1</sub> est O ou S ;
- X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>, semblables ou différents, représentent :
  - hydrogène, hydroxy, halogène, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxy,
- 15 - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou -S(O)<sub>m</sub>R<sub>8</sub> dans lequel m est 0, 1 ou 2 et R<sub>8</sub> est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes,
- -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> dans lequel :
  - Q<sub>1</sub>- est : une liaison de valence simple, -O-,

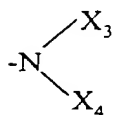
$$\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{H} \end{array}, \begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{Q}_2 \\ | \\ \text{Q}_3 \end{array}, \text{ ou } \begin{array}{c} (\text{CH}_2)_p \\ | \\ \text{-(CH}_2)_p\text{-N} \quad \text{Z}_1 \\ | \\ \text{---} \end{array}, \text{ où } p \text{ est un nombre entier pouvant varier de 0 à 3, et } \text{Z}_1 \text{ est CH, N, O ou S,}$$

-Q<sub>2</sub>- est :

a) -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, q étant égal à 0, 1, 2, 3, ou 4, ou

b) -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>r</sub>-, r étant égal à 2, 3, ou 4, et

-Q<sub>3</sub> est : -H, -OH, alkoxy inférieur, -O-CO- X<sub>3</sub> -NHX<sub>3</sub> ou



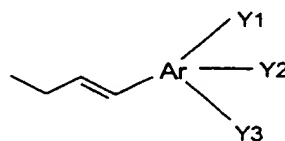
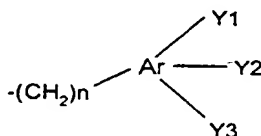
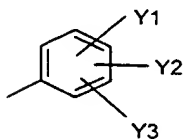
dans lequel X<sub>3</sub> et X<sub>4</sub>, semblables ou différents, représentent un groupement alkyle inférieur, X<sub>3</sub> et X<sub>4</sub> pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N,

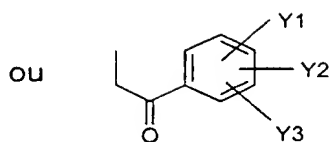
- NH-R<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, alkoxy inférieur ou -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, ou

- NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lequel R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, halogène, cyano, alkoxy inférieur ou -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> ;

R représente :

- alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, aryl alcynyle, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle  
éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un alkoxy inférieur, un





groupement hydroxy, halogène ou amino,

dans lesquels :

- n est un nombre entier de 1 à 5,
- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :
  - hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène,  $-NHR_1$ ,  $-NHR_2R_3$ ,  $-(CH_2)_s CN$ ,  $-(CH_2)_s CO-Q_1-Q_2-Q_3$  dans lesquels s est un nombre entier de 0 à 6 ;
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-S(O)_m R_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $R_8$  est un alkyle inférieur, chacun pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes ; et

-  $R_4$  et  $R_5$ , représentent :

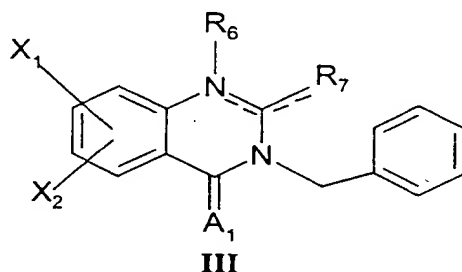
- alkyle inférieur lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont semblables, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont différents,
- alkyle inférieur,  $R_4$  et  $R_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un hydroxy ou un alkoxy inférieur ou ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de la présente invention sont utiles à titre d'inhibiteurs, notamment d'inhibiteurs sélectifs, de l'enzyme phosphodiesterase, et plus particulièrement l'enzyme PDE4.

- 5 L'invention concerne également des composés utilisés principalement à titre d'intermédiaires de synthèse des composés de formule I ou II.

Une première série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale III suivante :



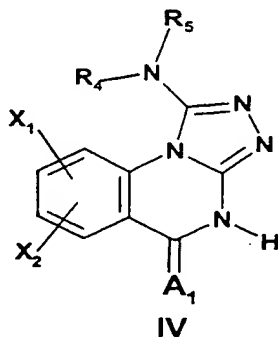
- 10 dans laquelle :

- $X_1$ ,  $X_2$  et  $A_1$  sont tels que définis précédemment ;
- les traits pointillés représentent des doubles liaisons optionnelles ;
- $R_6$  est hydrogène ; et
- $R_7$  est S ou hydrazino ;

- 15  $R_7$  pouvant être lié à l'azote en  $R_6$  pour former un cycle, particulièrement un triazole, éventuellement substitué par un groupement thioalkyle inférieur, mercapto ou halogène.

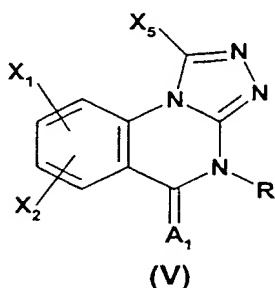
Une deuxième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale IV

- 20 suivante :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

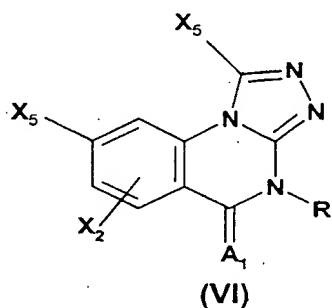
Une troisième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale V suivante :



5

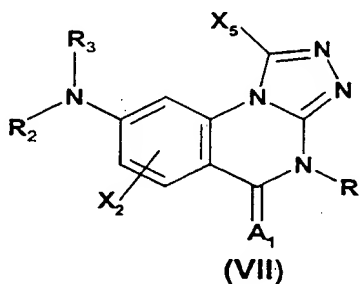
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  et  $R$  sont tels que définis précédemment et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  ou  $-SO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle.

- 10 Une quatrième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale VI suivante :



dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  et  $R$  sont tels que définis précédemment.

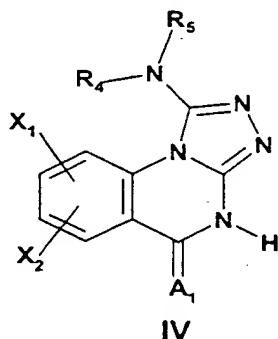
- 15 Une cinquième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale VII suivante :



dans laquelle  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-\text{OCOX}_7$ ,  $-\text{OSO}_2\text{X}_7$  ou  $-\text{SO}_2\text{X}_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle.

5

L'invention concerne également un procédé de fabrication des composés de formule I et II. Le procédé est caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule



générale IV :

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment,

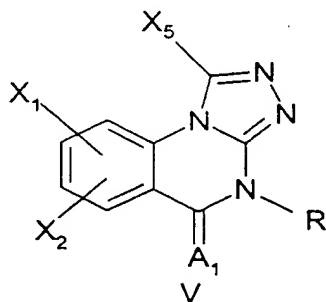
10 avec un composé de formule générale



dans laquelle R est tel que défini précédemment et  $X'$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-\text{OCOX}_7$  ou  $-\text{OSO}_2\text{X}_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ;

15 pour obtenir un mélange des composés de formule générale I et II qui sont ensuite éventuellement séparés.

Les composés de formule générale I peuvent également être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule générale V :





dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  et  $R$  sont tels que définis précédemment et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-\text{OCOX}_7$ ,  $-\text{OSO}_2\text{X}_7$  ou  $-\text{SO}_2\text{X}_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ;

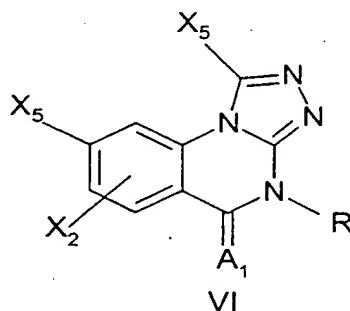
5 avec un composé de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment,

pour obtenir un composé de formule générale I.

De façon particulière, lorsque  $X_1$  est  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  et  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  et  $-\text{NR}_4\text{R}_5$  sont identiques, les  
 10 composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VI :



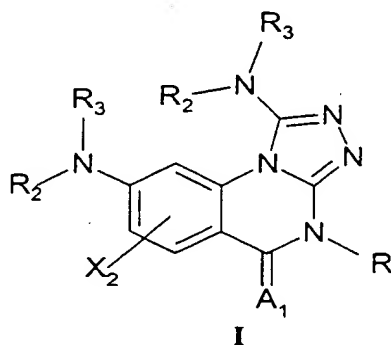
dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  et  $R$  sont tels que définis précédemment,  
 avec un composé de formule générale :

15 avec un composé de formule générale :

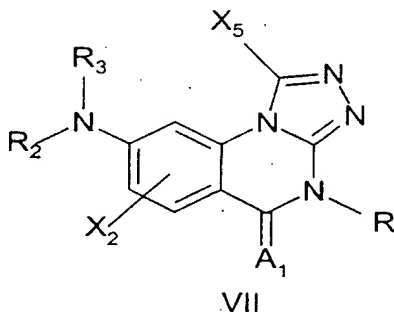


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment,

pour obtenir un composé de formule générale (I) :



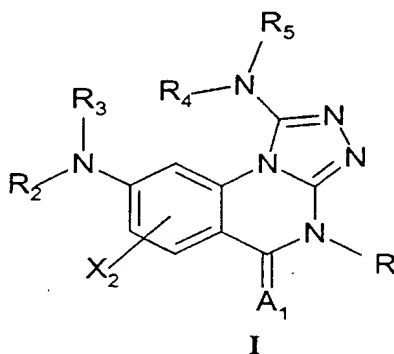
Egalement de façon particulière, lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont différents, les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VII :



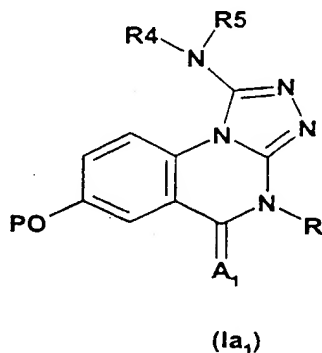
- dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment,  
 5 avec un composé de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment,  
 pour obtenir un composé de formule générale (I) :



- 10 Egalement de façon particulière, lorsque  $X_1$  est H et  $X_2$  est OH, les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en soumettant un composé de formule générale Ia<sub>1</sub> :

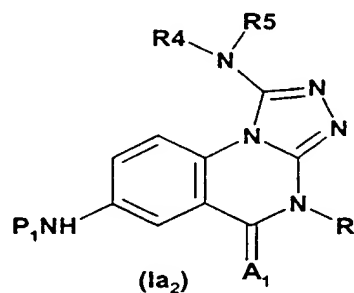


dans laquelle  $A_1$ , R,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment et P est un groupement protecteur,

à des conditions permettant l'élimination du groupement protecteur P pour obtenir un composé de formule générale I.

5

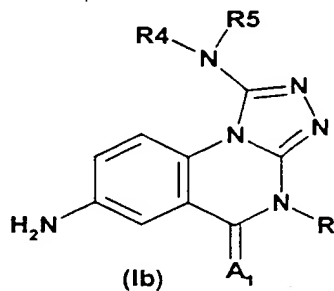
Egalement de façon particulière, lorsque  $X_1$  est H et  $X_2$  est  $NH_2$ , les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en soumettant un composé de formule générale Ia<sub>2</sub> :



10 dans laquelle  $A_1$ , R,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment et  $P_1$  est un groupement protecteur,

à des conditions permettant l'élimination du groupement protecteur  $P_1$  pour obtenir un composé de formule générale I.

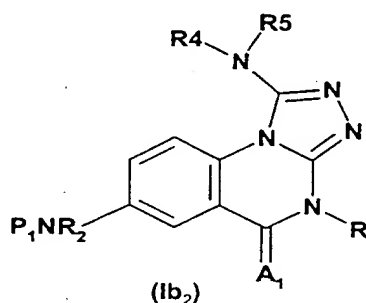
15 Egalement de façon particulière, lorsque  $X_1$  est H et  $X_2$  est  $NHR_2$  dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment, les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale Ib :



dans laquelle  $A_1$ , R,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment,

avec un composé de formule  $R_2X_5$  dans laquelle  $R_2$  et  $X_5$  sont tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule générale I.

De plus, lorsque  $X_1$  est H et  $X_2$  est  $NHR_2$  dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment, les composés de formule I répondant à cette définition peuvent également être obtenus en soumettant un composé de formule générale Ib<sub>2</sub> :

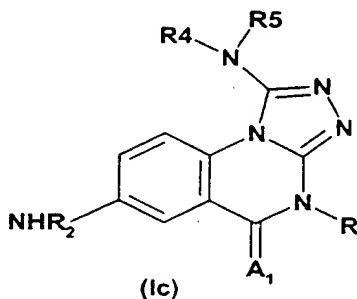


dans laquelle  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment et  $P_1$  est un groupement protecteur,

à des conditions permettant l'élimination du groupement protecteur, pour obtenir un composé de formule générale I.

Egalement de façon particulière, lorsque  $X_1$  est H et  $X_2$  est  $NR_2R_x$  dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment et  $R_x$ , représente  $R_2$  ou  $R_3$  tels que définis précédemment, les

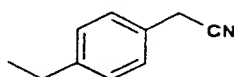
composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale Ic :



dans laquelle  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment,

avec un composé de formule  $R_xX_5$  dans laquelle  $R_x$  et  $X_5$  sont tels que définis précédemment, pour obtenir un composé de formule générale I.

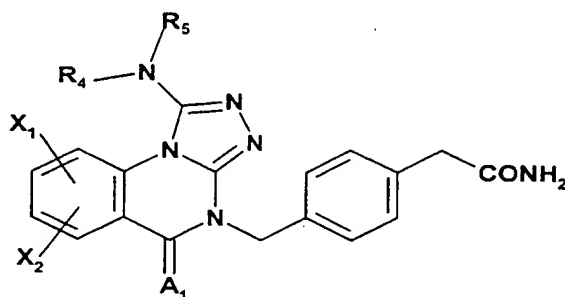
Egalement de façon particulière, lorsque R est



5

les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en déshydratant un composé de formule générale Ig :

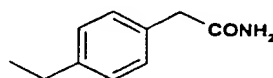
10



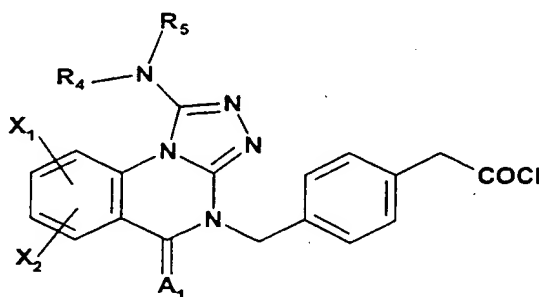
(Ig)

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment, pour obtenir le composé de formule générale I.

Egalement de façon particulière, lorsque R est

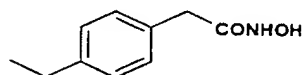


15 les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale If :



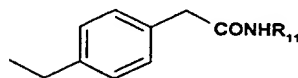
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment, avec de l'ammoniaque pour obtenir le composé de formule générale I.

Egalement de façon particulière, lorsque R est



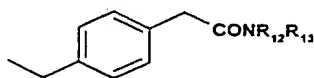
5 les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale If avec de l'hydroxylamine pour obtenir le composé de formule générale I.

10 Egalement de façon particulière, lorsque R est



les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale If avec le composé de formule  $R_{11}NH_2$  dans laquelle  $R_{11}$  a la même signification que  $R_2$ , pour obtenir le composé de formule générale I.

15 Egalement de façon particulière, lorsque R est



les composés de formule I répondant à cette définition peuvent être obtenus en faisant réagir un composé de formule générale If avec le composé de formule  $HNR_{12}R_{13}$  dans laquelle  $R_{12}$  et  $R_{13}$  ont la même signification que  $R_4$  et  $R_5$  respectivement, pour obtenir le composé de formule générale I.

20 L'invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I ou II et un excipient acceptable en pharmacie.

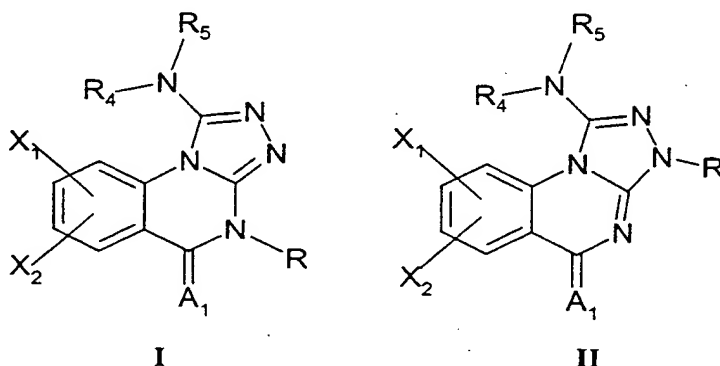
L'invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule I ou II pour la  
25 préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ou d'une affection

relevant d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiésterases, et plus particulièrement de la PDE4.

L'invention concerne également une méthode de traitement d'une maladie ou d'une affection relevant d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiésterases, et plus particulièrement de la PDE4, ladite méthode comprenant l'administration à un patient d'une concentration efficace d'un composé de formule I ou II.

#### 10 Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I ou II :



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

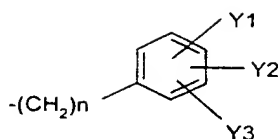
15 L'invention concerne particulièrement les composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$A_1$  représente un atome d'oxygène ;

$X_1$  représente un atome d'hydrogène et  $X_2$  est un groupement halogène, amino, alkyle  
20 inférieur, hydroxy ou  $-NHR_1$ ,  $R_1$  étant tel que défini précédemment.

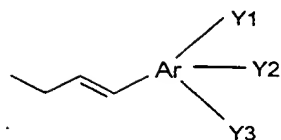
$R$  représente :

- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, aryl alcynyle, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyl éventuellement substitué sur le noyau pyridine par un alkyle inférieur, un halogène ou un  
25 hydroxy ;



dans lequel :

- n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alcoxy inférieur, plus particulièrement méthoxy,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur, un groupement amino, nitro, hydroxy, un groupement  $-(CH_2)_5CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , un groupement  $(CH_2)_5-CN$  dans lesquels s,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  sont tels que définis précédemment, ou un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, la position particulièrement préférée du substituant Y3 étant la position 4, ou,
- Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alcoxy inférieur, ou



dans lequel :

- Ar est tel que défini précédemment ;
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 est alcoxy inférieur ou halogène ;

$R_4$  et  $R_5$ , représentent :

- alkyle inférieur lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont semblables, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont différents,
- alkyle inférieur,  $R_4$  et  $R_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement substitué par un



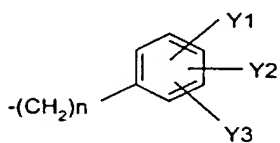
alkyle inférieur, un hydroxy ou un alkoxy inférieur ou ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

L'invention concerne plus particulièrement les composés de formule générale I dans lesquels :

X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène,

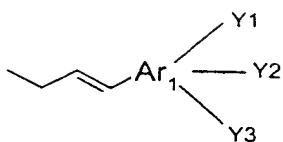
X<sub>2</sub> représente un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou --NHR<sub>1</sub> ;

R représente :



dans lequel :

- n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkoxy inférieur, plus particulièrement méthoxy et en particulier le 3, 4, 5-triméthoxy,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alkoxy inférieur, amino, nitro, ou hydroxy, un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupement  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$  dans lequel s est 0 ou 1, Q<sub>1</sub> est O, -NH- ou une liaison de valence, Q<sub>2</sub> est  $-(CH_2)_q-$ , q étant égal à 0, 1, 2, 3 ou 4 et Q<sub>3</sub> est H, OH ou  $-NX_3X_4$  dans lequel X<sub>3</sub> et X<sub>4</sub> sont tels que définis précédemment, un groupement  $(CH_2)_s-CN$  dans lequel s est 0 ou 1, la position particulièrement préférée du substituant Y3 étant la position 4, ou
- Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alkoxy inférieur; ou



dans lequel :

- $Ar_1$  est un cycle aromatique comprenant 6 atomes pouvant inclure un atome d'azote en position 2, 3 ou 4 et de préférence en position 3 ;
- $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  représentent chacun un atome d'hydrogène, ou
- $Y_1$  et  $Y_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène et  $Y_3$  est un groupement alcoxy inférieur ou un groupement halogène lorsque  $Ar_1$  ne comprend pas d'atome d'azote ; et

$R_4$  et  $R_5$ , représentent :

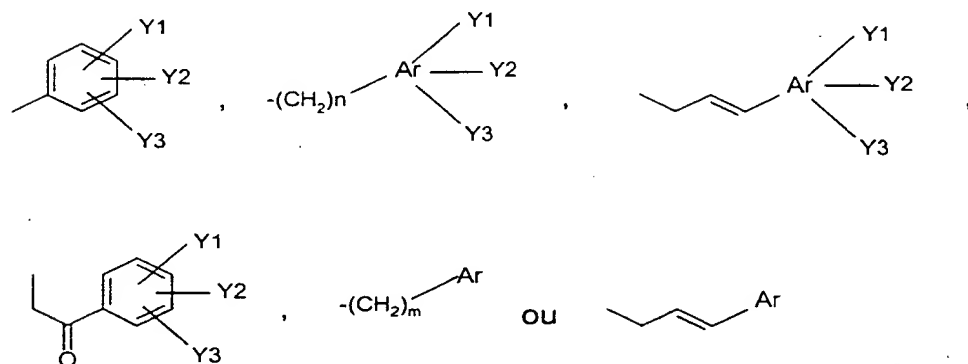
- alkyle inférieur lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont semblables, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont différents,
- alkyle inférieur,  $R_4$  et  $R_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un hydroxy ou un alkoxy inférieur ou ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO- $Q_1$ - $Q_2$ - $Q_3$ , deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

L'invention concerne également des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

$R$  représente :

- alcynyle inférieur, aryl alcynyle, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un groupement hydroxy ou halogène ,



5 dans lesquels :

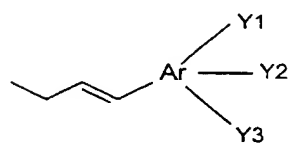
- n est un nombre entier de 1 à 5 et m est un nombre entier de 3 à 5 ;
- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N ;
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :

10 - hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $(CH_2)_s-CN$ , dans lesquels s est un nombre entier de 0 à 6, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

15 Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

20 R représente :



dans lequel :

- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N (les cycles aromatiques comprenant 6 atomes, dont éventuellement un atome d'azote en position 2, 3 ou 4, de préférence en position 3, étant particulièrement préférés);

- 5
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :
    - hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène, cyano, -  $(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$  dans lequel s est un nombre entier de 0 à 6, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

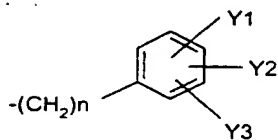
10 De façon préférée :

- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 est alcoxy inférieur ou halogène.

15 Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

20 R représente :



dans lequel :

- n est un nombre entier de 1 à 3 ;
- 25
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :
    - hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $(CH_2)_sCN$  dans lesquels s est un nombre entier de 0 à 6, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

30

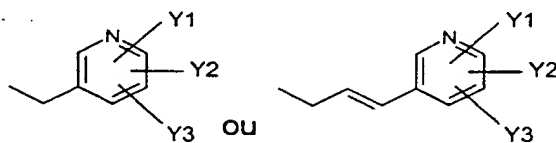
De façon préférée :

- n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un groupement alcoxy inférieur, plus particulièrement méthoxy et en particulier le 3, 4, 5-triméthoxy,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur, cyano, amino, nitro ou hydroxy, un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un groupement  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$  dans lequel s est 0 ou 1,  $Q_1$  est O, -NH- ou une liaison de valence,  $Q_2$  est  $-(CH_2)_q-$ , q étant égal à 0, 1, 2, 3 ou 4 et  $Q_3$  est H, OH ou  $-NX_3X_4$  dans lequel  $X_3$  et  $X_4$  sont tels que définis précédemment, la position particulièrement préférée du substituant Y3 étant la position 4, ou
- Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alcoxy inférieur.

15 Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et

20 R représente :



dans lesquels :

- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :
- hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $(CH_2)_s-CN$ , dans lesquels s est un nombre entier de 0 à 6, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou thioalkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

30 De façon préférée :

- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou

- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 est alcoxy inférieur ou halogène.

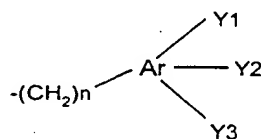
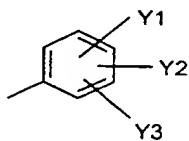
Dans une autre de ses réalisations, la présente invention concerne des composés de formule générale I ou II dans lesquels :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans le sommaire de l'invention ; et :

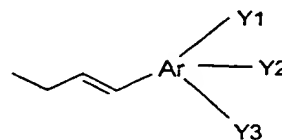
- lorsque  $X_1$  et  $X_2$  représentent hydrogène,  $R$  n'est pas alkyle, phényle, benzyle ou allyle,
- lorsque  $X_1$  représente hydrogène et  $X_2$  représente 7-Cl ou  $CH_3$ ,  $R$  n'est pas un alkyle ; et
- lorsque  $X_1$  représente hydrogène,  $X_2$  n'est pas 8-Cl.

L'invention concerne également un groupe de composés de formule I ou II particulièrement actifs à titre d'inhibiteurs de  $TNF\alpha$  et dans lesquels :

- $A_1$  est O ou S ;
- $X_1$  et  $X_2$ , semblables ou différents, représentent :
  - hydrogène, hydroxy, halogène, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxy,
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-S(O)_mR_8$  dans lequel  $m$  est 0, 1 ou 2 et  $R_8$  est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.
  - De façon préférée,  $X_1$  est H et  $X_2$  est halogène, notamment, 7-Br, ou alkyle inférieur, notamment 7- $CH_3$ .
- $R$  représente:



OU



dans lesquels :

- $n$  est un nombre entier de 1 à 5,
- $Ar$  est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N,
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :

- hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $(CH_2)_s-CN$  dans lesquels s est un nombre entier de 0 à 6 ;
- alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-S(O)_mR_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $R_8$  est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes.

Les substituants particulièrement préférés formant le groupement R incluent cinnamyl, 3-pyridyl allyl, paracyano benzyle, diméthoxy benzyle et 3-pyridyl méthyl.

- $R_4$  et  $R_5$ , semblables ou différents, représentent :

alkyle inférieur,  $R_4$  et  $R_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ .

Les substituants particulièrement préférés formant le groupe  $NR_4R_5$  incluent diméthylamino, pyrrolidine et azepanyl.

Les composés particulièrement préférés à titre d'inhibiteurs de  $TNF\alpha$  incluent les molécules suivantes :

- |     |  |
|-----|--|
| 3   | 7-Bromo-1-diméthylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one |
| 104 | 1-Diméthylamino-7-méthyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one    |
| 94  | 4-(3,4-Diméthoxy-benzyl)-7-méthyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  |
| 101 | 4-(1-Diméthylamino-7-méthyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile |
| 85  | 7-Bromo-1-diméthylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one           |
| 98  | 7-Méthyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one        |
| 79  | 4-(7-Bromo-1-diméthylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile  |

- 91 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 93 4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 103 1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 46 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 35 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Parmi les groupements définis ci-dessus les substituants suivants sont particulièrement préférés :

- De façon générale pour les groupements  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  :

- 5 - halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
- alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- 10 - alkylthio inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- alcényle inférieur : comportant de 3 à 6, de préférence de 3 à 4 atomes de carbone, plus particulièrement allyle,
- alcynyle inférieur : comportant de 3 à 9 atomes de carbone, plus
- 15 particulièrement propargyle et phényl-propargyle,
- 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle dans lequel l'alkyle comporte de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- aryle : comportant de 5 à 8, de préférence 5 ou 6 atomes,
- aralkyle dans lequel l'alkyle comporte de 1 à 6, de préférence de 1 à 4 atomes
- 20 de carbone,
- cycloalkyle : comportant de 3 à 8, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone,
- cycloalkyl alkyle dans lequel l'alkyle comporte de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone et le cycloalkyle comporte de 3 à 8, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone,



- alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes: on préférera les groupements trisubstitués de type  $-(CH_2)_p-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$  ou  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , dans lesquels p est un nombre entier de 0 à 3.

5

- De façon particulière pour les groupements  $X_1$  et  $X_2$  :

- $-NH-R_1$ , ou  $-NR_2R_3$  : lorsque l'alkyle inférieur est substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, alcoxy inférieur ou  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , le nombre de substituants varie entre 1 et 4,

10

de préférence entre 1 et 2,

- $-NR_2R_3$  : lorsque  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle, ce cycle est caractérisé en ce qu'il comprend de préférence :

- entre 1 et 4, plus particulièrement entre 1 et 2 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, les substituants cycliques de ce type étant, de façon préférée, les cycles saturés de type  $C_mN$  dans lequel m est un nombre entier de 2 à 7, de préférence de 4 à 6, les cycles particulièrement préférés étant choisis parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou cyclooctylamine et

15

- entre 0 et 4, de façon préférée entre 0 et 2, plus particulièrement entre 1 et 2 substituants choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,

20

- les groupements  $X_1$  et  $X_2$  sont particulièrement situés en position 7 et 8 du cycle aromatique des composés de formule I et II auquel ils sont liés.

25 - De façon particulière pour le groupement R :

- les substituants  $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  sont particulièrement situés en position 3 et/ou 4 du cycle aromatique auquel ils sont liés.

- De façon particulière pour les groupements  $R_4$  et  $R_5$  :

- lorsque  $R_4$  et  $R_5$  sont liés pour former un cycle, ce cycle est caractérisé en ce qu'il comprend de préférence :

30

- entre 1 et 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, les substituants cycliques de ce type étant, de façon préférée, les cycles saturés de type  $C_mN$ , m étant un nombre entier de 2 à 7, les cycles particulièrement

- préférés étant choisis parmi le groupe comportant pyrrolidine, piperidine, homopipéridine ou cyclooctylamine, et
- entre 0 et 4, de façon préférée entre 0 et 2 substituants choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>.

5

Parmi les composés préférés de la présente invention, on retrouve les composés suivants :

- 1 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 2 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 3 7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4 7-Bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 5 7-Bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 6 1-Azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 8 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 9 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 10 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 11 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 12 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-bromobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 13 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 14 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 15 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 16 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 17 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 18 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 19 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dichlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 20 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 21 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 22 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 23 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 24 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 25 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 26 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylpropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 27 1-Azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 28 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 29 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 30 5-[(1-(azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)acetyl]-2-methoxybenzoic acid methyl ester
- 31 7-Chloro-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 32 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chloro-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 33 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-fluoro-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 34 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 35 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 36 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-pyridinylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 37 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 38 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 39 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 40 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 41 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 42 7-Bromo-4-(4-methyl-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 43 7-Bromo-4-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 44 7-Bromo-4-(4-fluoro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 45 3-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 46 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 47 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 48 7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 49 7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 50 Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester
- 51 7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 52 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 53 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 54 7-Bromo-4-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 55 7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 56 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid
- 57 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 58 7-Bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 59 7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 60 7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 61 7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 62 7-Bromo-4-((E)-3-pyridin-4-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 63 7-Bromo-4-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 64 7-Bromo-4-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 65 7-Bromo-4-cyclopentylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 66 7-Bromo-4-butyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 67 7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 68 7-Bromo-4-(2-hydroxy-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 69 7-Bromo-4-(2-diethylamino-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 70 7-Bromo-4-prop-2-ynyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 71 7-Bromo-4-(2-phenoxy-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 72 7-Bromo-4-(2-phenylsulfényl-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 73 (7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester
- 74 4-(7-Bromo-5-oxo-1-piperidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 75 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 76 1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 77 7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 78 Bromo-dimethylamino-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 79 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 80 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 81 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 82 [4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

- 83 [4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetonitrile
- 84 7-Bromo-1-dimethylamino-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 85 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 86 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 87 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 88 7-Bromo-1-dimethylamino-4-prop-2-ynyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 89 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 90 (7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester
- 91 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 92 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 93 4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 94 4-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 95 4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 96 [4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid
- 97 7-Methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 98 7-Methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 99 [4-(7-Methyl-5-oxo-1-thiomorpholin-4-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

- 100 7-Methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 101 4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 102 [4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid
- 103 1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 104 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 105 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 106 1-(azepan-1-yl)-8-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 107 4-(4-Cyano-benzyl)-1-dimethylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 108 7-Hydroxy-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 109 1-(azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 110 3-Allyl-1-azepan-1-yl-7-chloro-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 111 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-benzyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 112 1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methyl-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 113 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 114 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 115 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 116 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-bromobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



- 117 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 118 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 119 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-cyanobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 120 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 121 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 122 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 123 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dichlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 124 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 125 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 126 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 127 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-phenylethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 128 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 129 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 130 1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 131 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 132 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 133 5-[(1-(azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)acetyl]-2-methoxybenzoic acid methyl ester

- 134 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 135 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 136 4-(1-(azepan-1-yl)-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile
- 137 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 138 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydro-azepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid
- 139 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 140 1-Azepan-1-yl-7-bromo-3-((E)-3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 141 7-Bromo-3-((E)-3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 142 7-bromo-3-(4-chlorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 143 7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 144 4-(7-bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile
- 145 4-(7-bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-3-ylmethyl)benzoic acid methyl ester
- 146 7-Bromo-3-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 147 Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-phenyl ester
- 148 7-Bromo-1-dimethylamino-3-(4-hydroxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 149 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 150 7-bromo-3-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo- [4,3-a]quinazolin-5-one

- 151 7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 152 7-Bromo-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 153 7-bromo-3-(n-butyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 154 (7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester
- 155 7-Bromo-1-dimethylamino-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 156 (7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester
- 157 1-(azepan-1-yl)-7-methyl-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 158 7-methyl-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 159 1-(azepan-1-yl)-3,8-dimethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 160 1-Azepan-1-yl-8-methyl-3-((E)-3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 161 7-hydroxy-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 162 1,8-bis(azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 163 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 164 4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 165 4-Benzyl-7-bromo-1-(butyl-methyl-amino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 166 4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 167 7-chloro-1-dibutylamino-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

- 168 7-chloro-4-methyl-1-(piperidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 169 7-Chloro-4-methyl-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 170 7-Chloro-4-methyl-1-(1,8,8-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 171 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 172 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 173 4-benzyl-7-chloro-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 174 4-benzyl-7-chloro-1-(piperidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 175 1-(azepan-1-yl)-8-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 176 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 177 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 178 4-benzyl-7-bromo-1-(piperidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 179 4-Benzyl-7-bromo-1-dimethylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 180 4-Benzyl-7-bromo-1-morpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 181 4-Benzyl-7-bromo-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 182 4-Benzyl-7-bromo-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 183 4-Benzyl-7-bromo-1-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 184 4-Benzyl-1-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 185 4-Benzyl-7-bromo-1-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 186 4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 187 4-Benzyl-7-bromo-1-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 188 4-Benzyl-7-bromo-1-methylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 189 4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 190 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 191 4-Benzyl-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 192 4-Benzyl-1-dimethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 193 4-Benzyl-7-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 194 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-8-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 195 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methoxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 196 4-Benzyl-7-methoxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 197 4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 198 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 199 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 200 1-(azepan-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 201 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 202 1-(azepan-1-yl)-6-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 203 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 204 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 205 7-chloro-4-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 206 7-chloro-4-methyl-1-(morpholin-4-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 207 1-(azocan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 208 7-chloro-1-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 209 7-chloro-1-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 210 1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 211 7-chloro-4-methyl-1-(1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 212 1-(azepan-1-yl)-7-fluoro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 213 1-(azepan-1-yl)-7-iodo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 214 1-(azepan-1-yl)-7-methoxy-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 215 4-Benzyl-7-bromo-1-(ethyl-methyl-amino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 216 4-Benzyl-1-diethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 217 4-Benzyl-7-bromo-1-pyrrol-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 218 4-(4-Amino-benzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 219 4-Benzyl-7-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 220 4-(7-Hydroxy-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 221 N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)-acetamide
- 222 N-[5-Oxo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl]-acetamide
- 223 7-Amino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 224 7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 225 7-Amino-4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 226 4-(7-Amino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 227 7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 228 4-(7-Amino-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 229 7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 230 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 231 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 232 4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 233 4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 234 4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 235 N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)-methanesulfonamide

- 236 4-Benzyl-7-dimethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 237 4-Benzyl-1-dimethylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 238 4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carboxylic acid
- 239 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester
- 240 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide
- 241 2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
- 242 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide
- 243 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide
- 244 4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 245 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 246 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione
- 247 4-benzyl-7-(N,N-dimethylsulfonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Parmi les composés mentionnés ci-dessus, les composés suivants sont préférés :

- 1 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 3 7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 11 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



- 13 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 20 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 22 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 32 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chlorophenylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 34 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 35 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 37 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 40 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 41 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 42 7-Bromo-4-(4-methyl-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 43 7-Bromo-4-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 44 7-Bromo-4-(4-fluoro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 46 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 47 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 48 7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 49 7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 50 Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester

- 51 7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 52 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 57 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 59 7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 60 7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 61 7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 62 7-Bromo-4-((E)-3-pyridin-4-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 75 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 76 1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 78 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 79 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 80 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 81 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 83 [4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetonitrile
- 85 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 89 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 92 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 94 4-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 96 [4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid
- 98 7-Methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 102 [4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid
- 103 1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 104 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 138 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydro-azepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid
- 164 4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 186 4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 189 4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 190 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 218 4-(4-Amino-benzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 223 7-Amino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 224 7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 227 7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 229 7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 230 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 231 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 232 4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 233 4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 234 4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 239 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester
- 240 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide
- 241 2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
- 242 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide
- 243 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide
- 246 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

Parmi les composés mentionnés ci-dessus, les composés suivants sont particulièrement préférés :

- 3 7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 20 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 22 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 34 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 35 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 37 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 40 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 41 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 42 7-Bromo-4-(4-methyl-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 43 7-Bromo-4-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 52 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 57 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 61 7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 76 1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 79 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 81 4-(Bromo-dimethylamino-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 85 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 89 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 92 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 94 4-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 98 7-Methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 223 7-Amino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 227 7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 230 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 231 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 239 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester
- 240 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide
- 242 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide
- 246 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

L'invention concerne également les sels acceptables en pharmacie des composés de formule I ou II. On trouvera une revue des sels acceptables en pharmacie dans J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Toutefois, par sel pharmacologiquement acceptable d'un composé de formule I ou II présentant une fonction basique on entend les sels d'addition des composés de formule I ou II que l'on forme à partir d'acides minéraux ou organiques non toxiques comme par exemple les sels d'acides bromhydrique, chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, acétique, succinique, tartrique, citrique, maléique, hydroxymaléique, benzoïque, fumarique, toluène-sulfonique, isethionique et autres. Les divers sels d'ammonium quaternaires des dérivés I ou II sont également inclus dans cette catégorie des composés de l'invention. Et par sel pharmacologiquement acceptable d'un composé de formule I ou II présentant une fonction acide on entend les sels usuels des composés de formule I ou II que l'on forme à partir de bases minérales ou organiques non toxiques comme par exemple les hydroxydes des métaux alcalins et alcalino-terreux (sodium, potassium, magnésium et calcium), les amines (dibenzyléthylènediamine, triméthylamine, pipéridine, pyrrolidine, benzylamine et autres) ou encore les hydroxydes d'ammoniums quaternaires comme l'hydroxyde de tétraméthylammonium.

Tels que mentionnés précédemment, les composés de formule I et II de la présente invention sont des inhibiteurs de l'enzyme phosphodiesterase et particulièrement de l'enzyme phosphodiesterase 4 (PDE4).

5 A ce titre, leur utilisation est préconisée dans le traitement de maladies ou d'affections relevant d'une thérapie par l'inhibition de PDE4. A titre d'exemple, l'utilisation des composés de la présente invention peut être préconisée lors du traitement de la septicémie, de la défaillance polyviscérale, de l'asthme, de la bronchite chronique, de l'emphysème, de la pneumopathie obstructive chronique (ou COPD), de la rhinite allergique, de la dermatite  
10 atopique, de l'hypertension pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque ou pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque congestive, du psoriasis, de maladies inflammatoires du système digestif telles que la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, de maladies liées à un taux élevé de TNF- $\alpha$  telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë chez l'adulte et la pancréatite aiguë, de l'arthrite rhumatoïde, de l'ostéoporose, de la sclérose en plaques  
15 et de la dépression.

Les inhibiteurs de PDE4 de la présente invention peuvent également être utilisés pour le traitement de l'atteinte pulmonaire aiguë, de l'atteinte neuronale causée par ischémie (ischemia-induced neuronal damage), du diabète, de la leucémie lymphoïde chronique, et pour atténuer le développement de phénomènes de tolérance ou de dépendance à la  
20 morphine. Les composés de l'invention peuvent également contribuer à diminuer les pertes de mémoire du comportement (behavioral memory) telles qu'observées par exemple chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

On peut aussi envisager l'utilisation des composés de la présente invention dans le domaine de l'urologie, plus particulièrement dans le traitement d'affections de la prostate  
25 telle que l'hypertrophie bénigne de la prostate ou pour la prévention d'accouchements prématurés, par exemple en inhibant le déclenchement de contractions avant terme, de préférence par l'action d'un inhibiteur de PDE4 au niveau du myomètre.

#### **Analyse structure-activité des composés de formule I et II**

30 Les inventeurs, sans souhaiter être liés de manière formelle par une théorie définitive, sont d'avis que les paramètres structuraux évoqués ci-dessous peuvent être considérés afin de guider la personne versée dans l'art dans le choix de la combinaison de substituants qui, au-delà des composés préférés décrits dans la présente demande, pourrait permettre non

seulement une optimisation de l'activité inhibitrice de PDE4, mais également une meilleure optimisation de paramètres additionnels importants tels que la solubilité, la biodisponibilité et la toxicité des composés envisagés.

5 Tout d'abord, les inventeurs sont d'avis que le site catalytique de l'enzyme PDE4 est de taille suffisamment importante pour accommoder globalement un éventail assez varié de changements structuraux au niveau des substituants des composés de l'invention pouvant se lier à ce site. A cet égard, les inventeurs considèrent que les composés de la présente invention ont probablement la capacité d'interagir au moins en trois points distincts du site  
10 catalytique de l'isoenzyme PDE4. Un premier point d'interaction se situerait au niveau du noyau aromatique comportant les substituants  $X_1$  et  $X_2$ . Un deuxième point d'interaction se trouve vraisemblablement au niveau du substituant R alors que le troisième point d'interaction est probablement situé au niveau du groupement  $NR_4R_5$ . La fonctionnalité potentielle de chacun de ces points de liaison est proposée ci-dessous.

15 Il est cependant important de préciser ici que les points d'interaction évoqués ci-dessus ne le sont pas nécessairement par ordre croissant ou décroissant d'importance au niveau de leur incidence sur l'activité inhibitrice des composés de l'invention. En fait, il semble possible que chacun de ces points d'interaction participe de manière différente aux  
20 propriétés pharmacologiques globales de ces composés.

Le premier point d'interaction évoqué précédemment se situerait donc au niveau du noyau aromatique comportant les substituants  $X_1$  et  $X_2$ . Ce noyau aromatique participerait à la liaison des composés de l'invention au site catalytique de l'enzyme PDE4, liaison qu'il  
25 semble possible de moduler par le choix des substituants  $X_1$  et  $X_2$ .

Les expériences effectuées jusqu'à présent par les inventeurs tendent à démontrer que les substituants  $X_1$  et  $X_2$  présentement préférés sont ceux pour lesquels  $X_1$  est hydrogène et  $X_2$  est choisi parmi halogène, plus particulièrement Br et Cl, méthyle, hydroxy, amino et  
30 alkylamino. On constate donc que parmi les substituants préférés de  $X_2$ , on retrouve à la fois des donneurs (e.g. méthyl) et des attracteurs (e.g. Br, Cl) d'électrons. Il semble donc improbable que  $X_2$  puisse être choisi uniquement en fonction des propriétés électroniques du substituant préconisé. Les inventeurs sont d'avis que les critères de sélection importants se situent d'abord au niveau de la position du substituant sur le noyau aromatique et



ensuite au niveau de certains paramètres tels que l'encombrement stérique du substituant ou la présence d'un atome donneur ou accepteur de proton.

Il semble cependant acquis que la position des substituants  $X_1$  et  $X_2$  sur le noyau  
5 aromatique puisse avoir une influence sur l'activité finale des composés de l'invention. A  
titre d'exemple, les composés comportant un substituant autre que l'hydrogène en position  
7 sont en général plus actifs que les mêmes composés comportant ce substituant en  
position 8. Il semble donc probable que le choix et la position des substituants  $X_1$  et  $X_2$   
permette de déplacer le noyau aromatique à l'intérieur d'une cavité du site catalytique de  
10 PDE4 et par voie de conséquence de moduler l'activité inhibitrice des composés de  
l'invention. De plus, il semble que les composés comportant un substituant en position 7  
soient plus sélectifs du sous type PDE4 vis à vis des autres isoenzymes PDE5, PDE3 et  
PDE1 que les composés comportant un substituant en position 8. Ces derniers ont une  
activité inhibitrice de PDE4 (bien qu'inférieure) mais ils semblent moins sélectifs vis à vis  
15 des autres isoenzymes. Cependant, il semble aussi assez clair que bien que  $X_1$  et  $X_2$   
puissent être choisis parmi un nombre considérable de substituants, on obtiendra une  
meilleure tolérance au niveau de ce choix si le substituant R est bien ciblé.

Le deuxième point d'interaction des composés de la présente invention à l'enzyme PDE4  
20 se situerait au niveau du substituant R. Les inventeurs pensent qu'il s'agit  
vraisemblablement du point d'ancrage le plus important de la molécule sur l'enzyme. Il  
semble en effet probable que ce deuxième point d'interaction se situe au niveau d'une  
vaste cavité à l'intérieur du site catalytique de PDE4. Il est donc primordial que le  
substituant R puisse s'ancrer au site catalytique. Cependant, le choix des groupements  
25 inclus dans la définition de R donnée ci-dessus, semble démontrer une certaine flexibilité  
au niveau de l'ancrage de R à ce deuxième site de liaison. Autrement dit, il semblerait  
possible d'obtenir une activité inhibitrice de PDE4 avec des composés possédant des  
substituants R assez différents d'un point de vue structural. A titre d'exemple, on préférera  
l'utilisation d'un substituant comprenant un noyau aromatique, de préférence lui-même  
30 substitué, et séparé de l'hétérocycle principal par une chaîne comportant entre 1 et 4  
atomes, notamment des atomes de carbone, ledit substituant présentant une orientation  
dans l'espace relativement variable. Cette observation semble ouvrir la voie à la possibilité  
de moduler de façon plus subtile les propriétés globales des composés de l'invention.

Les inventeurs sont en effet d'avis que bien que le substituant R demeure vraisemblablement un élément déterminant de l'activité inhibitrice de PDE4 des composés de l'invention, il est probablement possible de le varier et ainsi agir sur des paramètres pharmacologiques supplémentaires importants sans altérer de façon substantielle cette activité inhibitrice. A titre d'exemple, des composés comportant respectivement au niveau du substituant R un groupement  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  ou un groupement benzyle substitué, de préférence en position 4 (les autres substituants étant identiques pour les deux composés), ont une activité inhibitrice de PDE4 du même ordre de grandeur.

Le troisième site d'interaction des composés de l'invention à la PDE4 se situe vraisemblablement au niveau du groupement  $-\text{NR}_4\text{R}_5$ . Les inventeurs sont d'avis qu'il s'agit probablement d'un site de liaison beaucoup plus spécifique que les deux sites décrits ci-dessus bien que le déplacement du substituant R dans la cavité enzymatique puisse cependant influencer sur la spécificité de ce troisième site. Les composés de l'invention possédant les meilleures activités inhibitrices sont ceux pour lesquels  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$ , qui représentent chacun un alkyle inférieur, sont liés pour former un cycle, de préférence un cycle possédant entre 5 et 8 atomes de carbone, plus particulièrement un cycle possédant 5 ou 7 atomes de carbone. La marge de manœuvre de la personne versée dans l'art au niveau de la variation de ce groupement semble donc plus limitée.

En résumé, les expérimentations effectuées par les inventeurs avec les composés de la présente invention semblent démontrer que la taille du site catalytique de la PDE4 est suffisamment importante pour accommoder plusieurs changements structuraux au niveau des trois sites de liaison décrits précédemment. Toutefois, la marge de manœuvre la plus importante semble tout de même se situer au niveau de la variation du substituant R.

#### **Formulation galénique des composés de l'invention**

Les composés de l'invention sont administrés sous forme de compositions appropriées à la nature et à l'importance de l'affection à traiter. La posologie journalière chez l'homme est habituellement comprise entre 2 mg et 1 g de produit qui peut être absorbé en une ou plusieurs prises. Les compositions sont préparées par des méthodes courantes pour

l'homme de l'art et comprennent de façon générale 0,5 à 60 % en poids de principe actif (composé de formule I) et 40 à 99,5 % en poids de véhicule pharmaceutique approprié.

Les compositions de la présente invention sont donc préparées dans des formes compatibles avec la voie d'administration souhaitée. A titre d'exemple, les formes pharmaceutiques suivantes peuvent être envisagées, bien que la liste fournie ci-dessous ne soit pas limitative :

1) Formes pour administration par voie orale :

Solutions buvables, suspensions, sachets de poudre pour solution buvable, sachets de poudre pour suspension buvable, gélules, gélules gastro-résistantes, formes à libération prolongée, émulsions, capsules ou gélules HPMR, lyophilisats à faire fondre sous la langue.

2) Formes pour administration par voie parentérale :

Voie intraveineuse :

Solutions aqueuses, solutions eau / co-solvant, solutions utilisant un ou des solubilisants, suspensions colloïdales, émulsions, suspensions nanoparticulaires utilisables pour l'injection de formes à libération prolongée, formes dispersées et liposomes

Voie sous-cutanée / intramusculaire :

En plus des formes utilisables en voie intraveineuse qui sont également utilisables pour les voies sous-cutanées et intramusculaires, d'autres types de formes telles que les suspensions, les formes dispersées, les gels à libération prolongée ainsi que les implants à libération prolongée peuvent également être utilisés.

3) Formes pour administration par voie topique :

Parmi les formes topiques les plus habituelles, on distingue les crèmes, les gels (phases aqueuses gélifiées par des polymères), les patchs, qui sont des pansements à coller directement sur la peau et qui peuvent être utilisés pour traiter des dermatoses sans pénétration percutanée de la substance active, les sprays, les émulsions et les solutions.

4) Formes pour administration par voie pulmonaire :

On distingue dans cette catégorie des formes de type solutions pour aérosols, poudres pour inhalateurs, et autres formes appropriées.

5) Formes pour administration par voie nasale :

Il s'agit surtout ici de solutions pour gouttes.

6) Formes pour administration par voie rectale :

- 5 On retiendra entre autres les suppositoires et les gels.

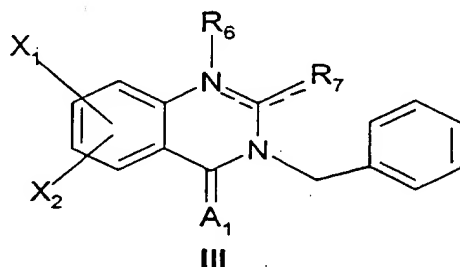
On peut également envisager l'utilisation de formes permettant l'administration de solutions ophtalmiques ou permettant l'administration du principe actif par voie vaginale.

- 10 Une autre catégorie importante de forme pharmaceutique pouvant être utilisée dans le contexte de la présente invention concerne les formes permettant d'améliorer la solubilité du principe actif. A titre d'exemple, on peut envisager l'utilisation de solutions aqueuses de cyclodextrine, et plus particulièrement des formes comprenant l'hydroxypropyle beta cyclodextrine. Une revue détaillée de ce type de forme pharmaceutique est présentée dans
- 15 l'article paru sous la référence *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1142-1169, 85 (11), 1996, et incorporé par référence à la présente demande.

- Les différentes formes pharmaceutiques préconisées ci-haut sont décrites de façon détaillée dans l'ouvrage « Pharmacie galénique » de A. LEHIR (Ed. Masson, 1992 (6<sup>ème</sup> édition)
- 20 incorporé par référence à la présente demande.

Composés intermédiaires

- 25 La présente invention concerne également les composés intermédiaires de formule générale III :



dans lesquels X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis précédemment.

L'invention concerne particulièrement les composés intermédiaires de formule générale III dans lesquels :

- 5  $X_1$  et  $X_2$  sont tels que définis précédemment, et  
 $R_7$  est lié à l'azote en  $R_6$  pour former un triazole, substitué en position 1 par un groupement Br, Cl, mercapto ou thioalkyle inférieur, de préférence  $CH_3-S-$ .

Parmi les groupements définis ci-dessus les substituants suivants sont particulièrement  
10 préférés :

- De façon générale pour les groupements  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_6$  et  $R_7$  :

- halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
- alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- 15 - alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
- thioalkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

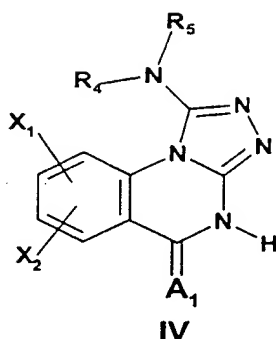
20 - De façon particulière pour les groupements  $X_1$  et  $X_2$  :

$X_1$  et  $X_2$  sont particulièrement situés en position 6 et 7 du cycle quinazolinone principal.

- De façon particulière pour les groupements  $R_6$  et  $R_7$  :

- 25 lorsque  $R_7$  est lié à l'azote en  $R_6$  pour former un cycle, le cycle formé est de préférence un triazole, substitué en position 1 par un groupement Br, Cl, mercapto ou thioalkyle inférieur, de préférence  $CH_3-S-$ .

Une deuxième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale IV  
30 suivante :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

Pour les groupements ci-dessus, les substituants suivants sont particulièrement préférés :

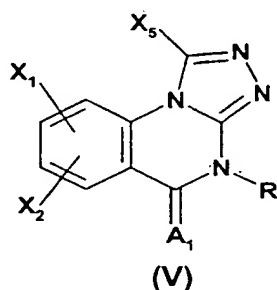
- 5 - De façon générale pour les groupements  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  :
  - halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
  - alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
  - alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone ,
  - 10 - alkyle inférieur,  $R_4$  et  $R_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis
  - 15 parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO- $Q_1$ - $Q_2$ - $Q_3$ , deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes.
- 20 - De façon particulière pour les groupements  $X_1$  et  $X_2$  :
 

$X_1$  et  $X_2$  sont particulièrement situés en position 6 et 7 du cycle quinazolinone principal.
- De façon particulière pour les groupements  $R_4$  et  $R_5$  :
 

25  $R_4$  et  $R_5$  sont alkyle inférieur,  $R_4$  et  $R_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, substitué par un ou plusieurs groupements

choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur. Les substituants particulièrement préférés formant le groupe  $NR_4R_5$  incluent pyrrolidine, 3-hydroxy pyrrolidine, thiamorpholine, diméthyl amino, azepanyl et pipéridinyl.

- 5 Une troisième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale V suivante :

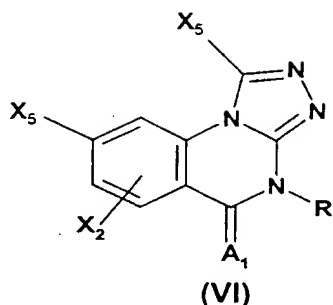


dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  et R sont tels que définis précédemment.

- 10 Pour les groupements ci-dessus, les substituants suivants sont particulièrement préférés :
- De façon générale pour les groupements  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_5$  :
    - halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
    - alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
    - 15 - alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.
  - De façon particulière pour les groupements  $X_1$  et  $X_2$  :

$X_1$  et  $X_2$  sont particulièrement situés en position 6 et 7 du cycle quinazolinone principal.
  - De façon particulière pour le groupement  $X_5$  :  $X_5$  est F, Br ou Cl.

- 25 Une quatrième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale VI suivante :



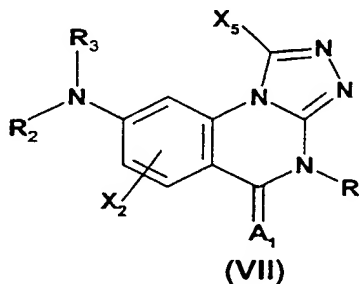
dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  et  $R$  sont tels que définis précédemment.

Pour les groupements ci-dessus, les substituants suivants sont particulièrement préférés :

- 5 - De façon générale pour les groupements  $X_2$  et  $X_5$  :
  - halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
  - alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
  - alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.
- 10 - De façon particulière pour le groupement  $X_2$  :
 

$X_2$  est particulièrement situé en position 7 du cycle quinazolinone principal.
- 15 - De façon particulière pour le groupement  $X_5$  :  $X_5$  est F, Br ou Cl.

Une cinquième série d'intermédiaires comprend les composés ayant la formule générale VII suivante :



- 20 dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment.

Pour les groupements ci-dessus, les substituants suivants sont particulièrement préférés :



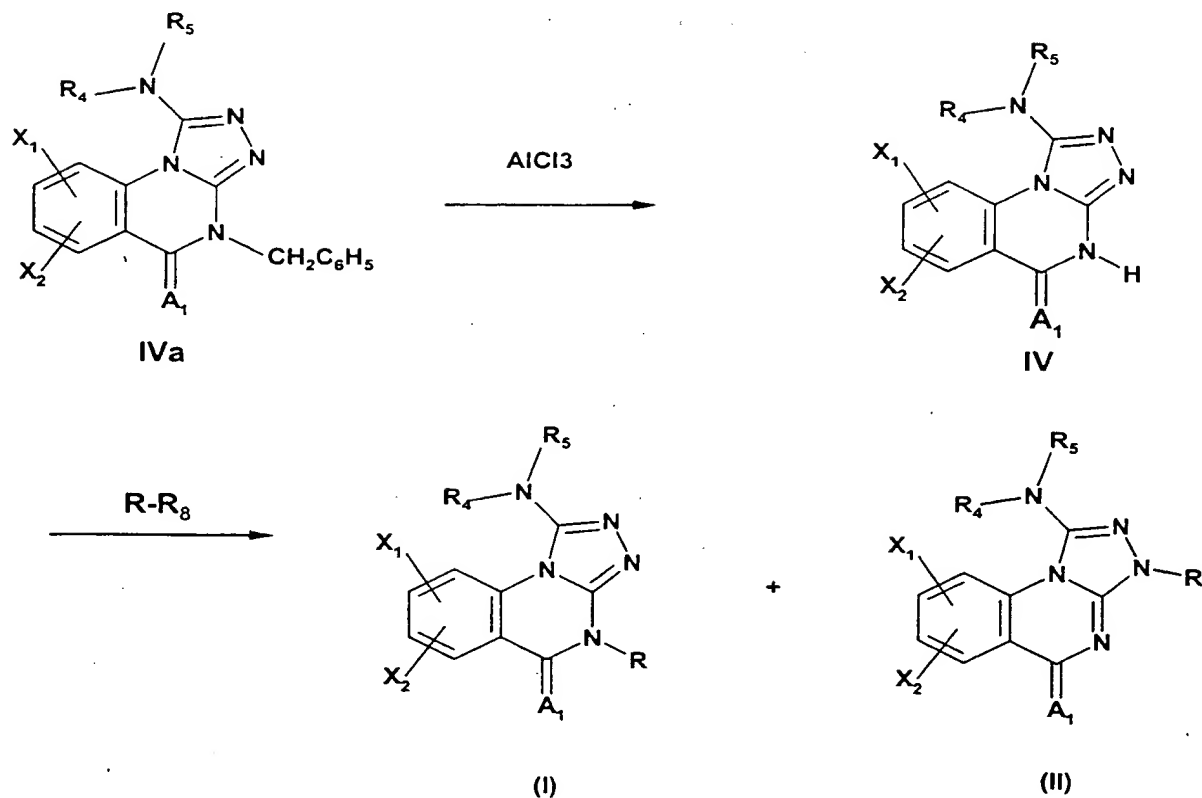
- De façon générale pour les groupements  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $R_2$  et  $R_3$  :
  - halogène : F, Cl, Br, I, de préférence Br et Cl,
  - alkyle inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone,
  - 5 - alcoxy inférieur : linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone
  - hydrogène, alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, halogène, cyano, alcoxy inférieur ou  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ ,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs
  - 10 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ .
- De façon particulière pour le groupement  $X_2$  :  
15  $X_2$  est particulièrement situé en position 7 du cycle quinazolinone principal.
- De façon particulière pour le groupement  $X_5$  :  $X_5$  est F, Br ou Cl.
- De façon particulière pour les groupement  $R_2$  et  $R_3$  :  
20  $R_2$  et  $R_3$ , semblables ou différents, sont hydrogène, alkyle inférieur ou  $R_2$  et  $R_3$  sont liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ . Parmi les réalisations particulièrement préférées du substituant  $\text{NR}_2\text{R}_3$ , on retrouve les
- 25 groupements azepanyl, pyrrolidine,  $\text{NH}_2$  et  $\text{NHCH}_3$ .

### **Procédés de synthèse des composés de formules I et II**

- 30 A) Les composés de la présente invention peuvent être obtenus par la mise en œuvre de plusieurs procédés de synthèse. Quelques-uns de ces procédés de synthèse sont décrits ci-dessous.

Les composés de la présente invention peuvent d'abord être obtenus de façon convergente par la méthode représentée sur le schéma 1.

## SCHEMA 1



dans lequel X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>, R, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis précédemment, et R<sub>8</sub> représente Cl, Br, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ou OSO<sub>2</sub>Ar.

5

La 4-benzyl 1-amino triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione (IVa) est traitée par du trichlorure d'aluminium dans un solvant aromatique tel que le benzène ou le toluène pour donner le composé correspondant N-débenzylé (IV). Celui-ci est ensuite traité par un halogénure ou un sulfonate choisi en fonction du substituant R désiré en conditions  
10 basiques ; par exemple de l'hydruire de sodium dans un solvant tel que le 1, 2-diméthoxyéthane (DME) ou du carbonate de césium dans le diméthylformamide, pour conduire aux 1-amino triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones de formule (I) et (II).

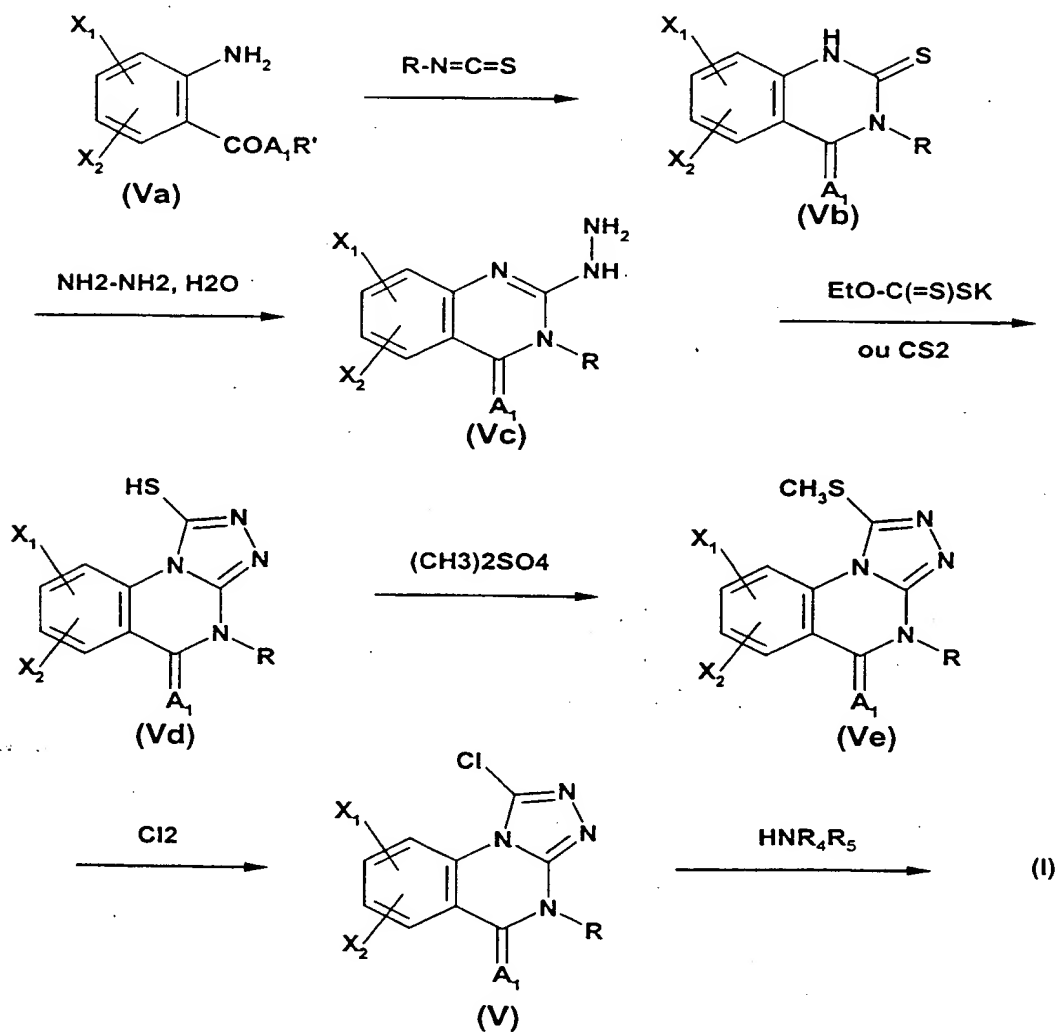
En fait, en fonction des conditions basiques utilisées, l'alkylation est peu régiosélective dans certains cas. On obtient alors un mélange de N<sub>4</sub> et N<sub>3</sub>, régioisomères, respectivement  
15 (I) et (II).

Les 2 composés sont généralement séparés par des méthodes classiques de chromatographie.

B) Un autre exemple d'une méthode de synthèse utilisée pour construire le motif triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione de formule (I) convenablement substitué est illustré au schéma 2 :

5

SCHEMA 2



dans lequel  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{A}_1$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_4$ , et  $\text{R}_5$  sont tels que définis précédemment, et,

- 10  $\text{R}'$  représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

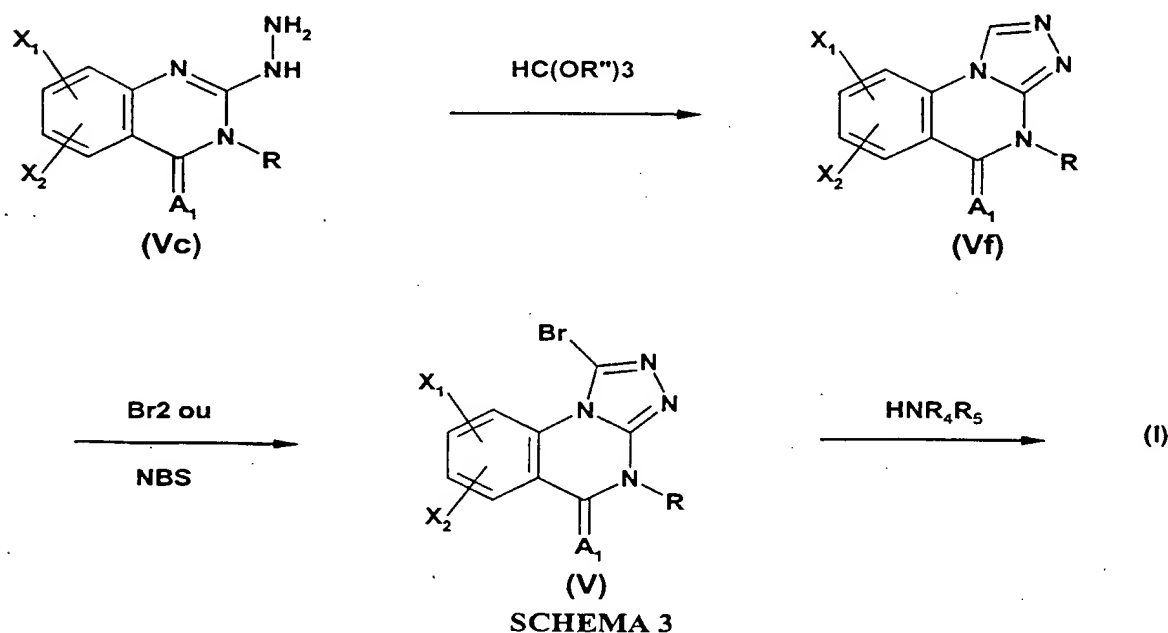
Un acide ou ester anthranilique convenablement substitué sur le cycle aromatique (Va) est d'abord transformé en 2-thio quinazoline-4-one et/ou -4-thione correspondante (Vb) par cyclisation au moyen d'isothiocyanate d'alkyle, d'aryle ou d'aralkyle, dans un solvant tel que l'acide acétique ou la pyridine.

- 5 La thio quinazoline-4-one et/ou -4-thione (Vb) est traitée par de l'hydrate d'hydrazine pour fournir la 2-hydrazino quinazoline-4-one et/ou -4-thione (Vc) qui est à son tour cyclisée en 1-mercapto triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione (Vd) par action de xanthogénate de potassium ou d'autres réactifs tels que CS<sub>2</sub>.

- 10 Par action d'un agent alkylant tel que le sulfate de diméthyle, le thiol (VI) est transformé en 1-méthylthio dérivé (Ve) lequel est ensuite converti au moyen de chlore, en 1-chloro triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione (V).

Ce dernier est traité par une amine primaire ou secondaire pour conduire finalement à la 1-amino triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one de formule (I).

- 15 C) Une autre méthode avantageuse dans certains cas est représentée sur le schéma 3.



dans lequel X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>, R, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis précédemment, et

R'' représente un alkyle inférieur linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6, de préférence de 1 à 3 atomes de carbone, tel que CH<sub>3</sub> ou C<sub>2</sub> H<sub>5</sub>.

La 2-hydrazino quinazoline-4-one et/ou -4-thione (Vc), obtenue à partir d'un anthranilate en 2 étapes (comme illustré dans le schéma 2), est cyclisée au moyen d'un orthoformiate d'alkyle, en milieu acide, en triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione (Vf).

Celui-ci est ensuite bromé par du Brome ou du N-Bromosuccinimide (NBS) pour donner la 1-bromotriazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione (V).

Ce dérivé bromé est finalement traité par une solution éthanolique d'une amine primaire ou secondaire pour conduire à la 1-amino triazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione de formule (I).

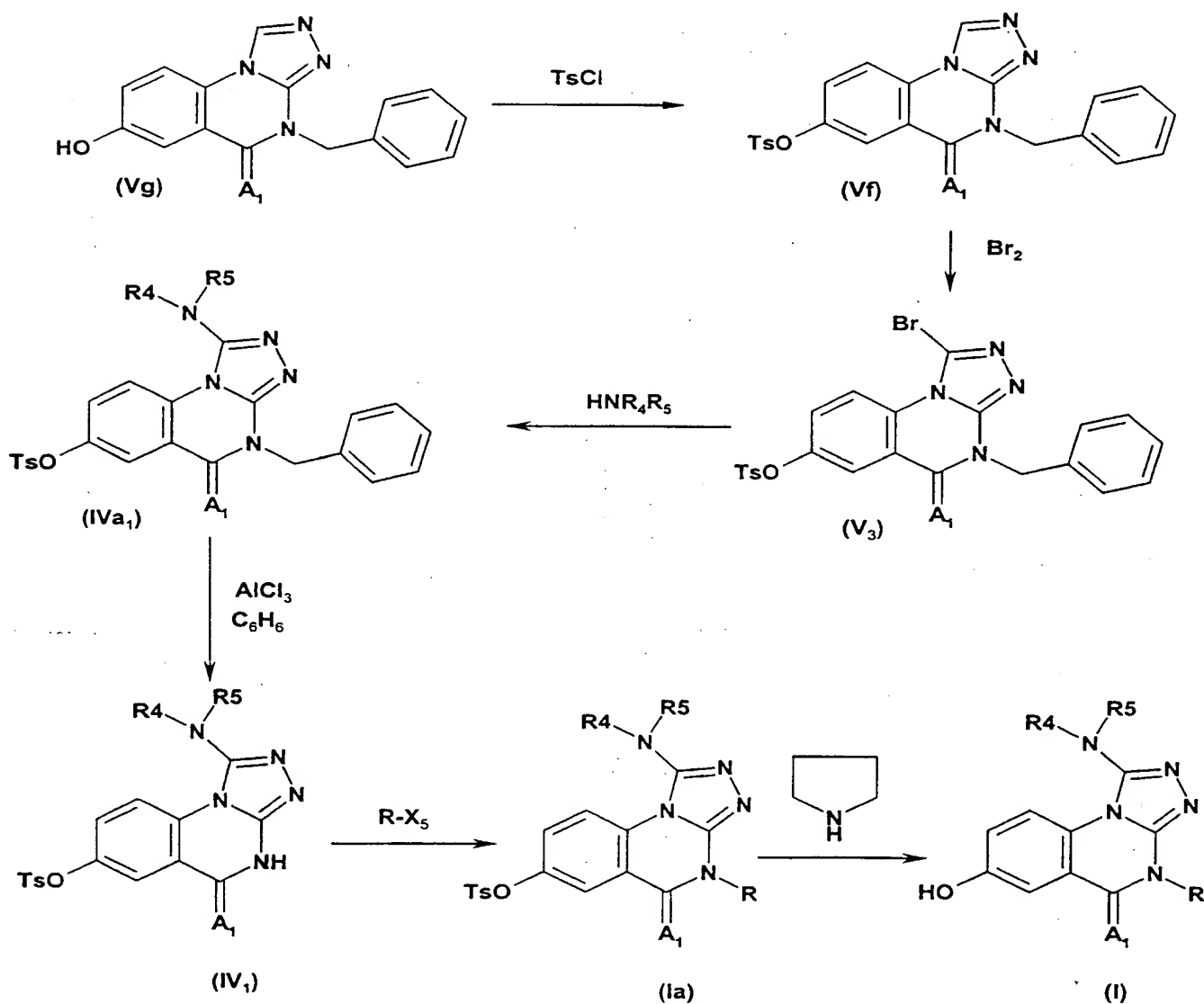
D) Quand X1 représente H et X2 représente une fonction phénolique réactive OH, ce groupement doit en général être protégé pendant les dernières étapes de la synthèse des composés (I). A titre d'exemple, le schéma 4 montre la synthèse d'un tel composé hydroxylé en position 7. La 4-benzyl-7-hydroxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione(Vg), obtenue par une méthode représentée sur le schéma 3, est traitée par un composé permettant l'insertion d'un groupement protecteur d'oxygène (P) sur la fonction OH. L'homme du métier pourra choisir sans difficulté le groupement protecteur approprié. Le groupement protecteur peut être choisi entre autres parmi triméthyl silyl, méthoxyméthyl, tolylsulfonyl, méthylsulfonyl (mésyl) ou encore méthoxyéthylméthoxy (MEM). A titre d'exemple, le composé (Vg) est traité par du chlorure de tosyle, dans un solvant tel que le chlorure de méthylène, en présence d'une base ou d'une amine telle que la triéthylamine, pour donner le phénol O-tosylé correspondant (Vf). Celui-ci est traité par du brome pour conduire à la 4-benzyl-1-bromo-7-(4-tolylsulfonyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (V<sub>3</sub>), lequel réagit avec une amine HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> au reflux, de préférence en présence d'une base comme le bicarbonate de sodium, dans un solvant tel que le diméthylformamide, pour fournir la 1-amino-4-benzyl-7-(4-tolylsulfonyl) -4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (IVa<sub>1</sub>).

On peut alors remplacer le groupe benzyle en position 4 par un autre groupe R, par exemple en débenzylant le composé (IVa<sub>1</sub>) obtenu précédemment au moyen de chlorure d'aluminium dans un solvant comme le benzène, puis en alkylant l'intermédiaire obtenu (IV<sub>1</sub>) par traitement avec un halogénure ou un sulfonate R-X<sub>5</sub>, dans des conditions

basiques, pour obtenir les 1-amino-7-(4-tolylsulfonyl) -4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (Ia) diversement substituées en position 4. Celles-ci sont de préférence détosylées en dérivés 7-hydroxy (I) par exemple par chauffage pendant quelques heures dans de la pyrrolidine.

5

SCHEMA 4

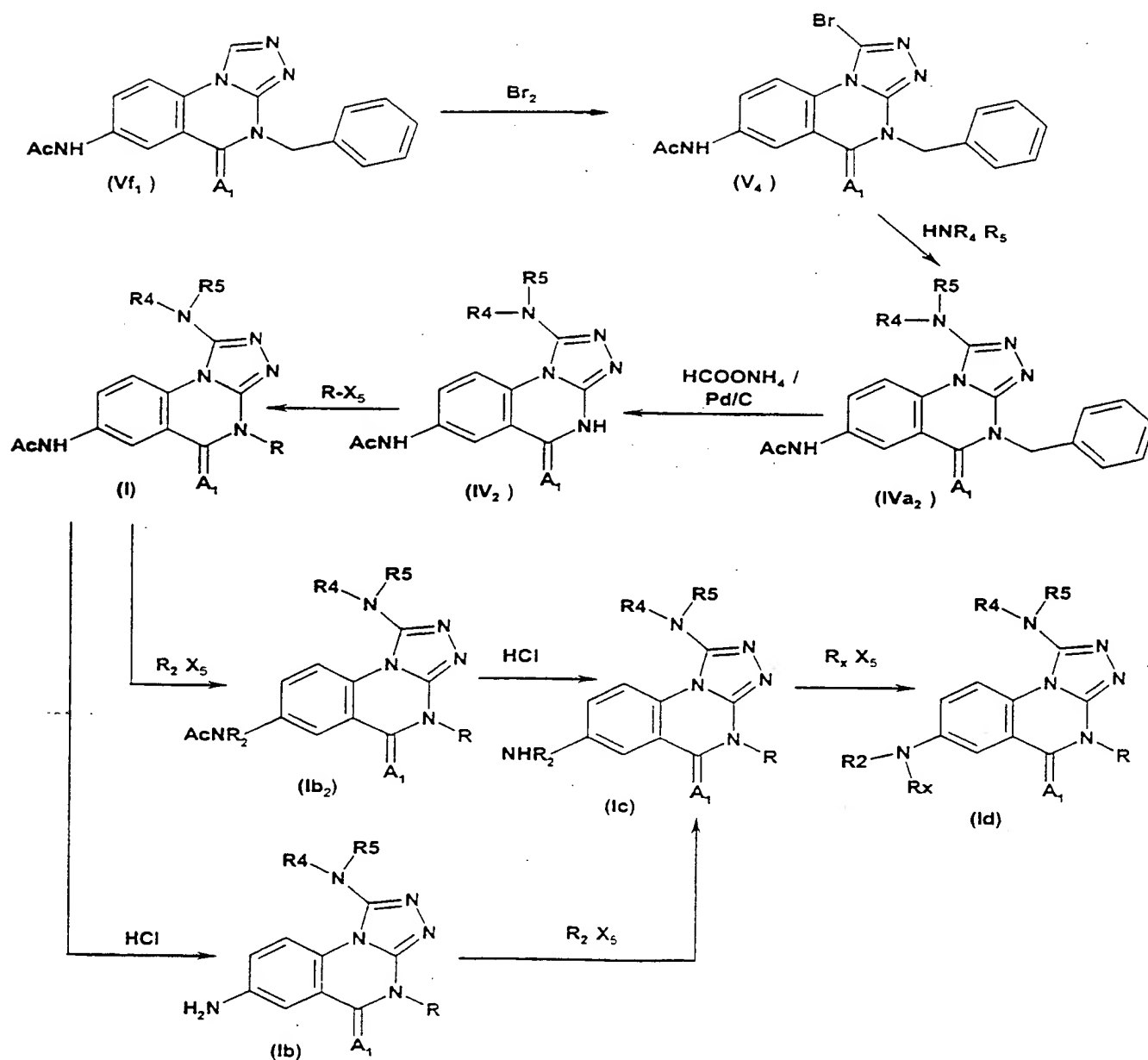


dans lequel  $\text{A}_1$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont tels que définis précédemment.

E) Quand X1 représente H et X2 représente une fonction anilino réactive : NH<sub>2</sub>, NHR<sub>2</sub> ou NR<sub>2</sub>R<sub>x</sub> (R<sub>2</sub> tel que défini précédemment et R<sub>x</sub> représente R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub> tels que définis précédemment), le groupement amino NH<sub>2</sub> doit en général être protégé pendant les dernières étapes de la synthèse des composés (I). A titre d'exemple, le schéma 5 montre la  
5 synthèse d'un tel composé aminé en position 7. La 7-acétamido-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (Vf<sub>1</sub>), obtenue par une méthode représentée sur le schéma 3, est traitée par du brome pour conduire à la 7-acétamido-4-benzyl-1-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (V<sub>4</sub>). Celle-ci est mise à réagir avec une amine HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> au reflux, de préférence en présence d'une base  
10 comme le bicarbonate de sodium, dans un solvant tel que le diméthylformamide, pour fournir la 7-acétamido-1-amino-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (IVa<sub>2</sub>). Dans l'exemple décrit ci-dessus, le groupement protecteur (P<sub>1</sub>) de la fonction NH est un groupement acétyle. L'homme du métier peut cependant choisir un autre groupement protecteur, par exemple le méthylsulfonyl, le tolylsulfonyl ou le  
15 phtalimido.

On peut alors remplacer le groupe benzyle en position 4 par un autre groupe R, par exemple en débenzylant le composé (IVa<sub>2</sub>) obtenu précédemment, au moyen de formiate d'ammonium et de Palladium sur Charbon, dans un solvant tel que le tétrahydrofuranne,  
20 puis en alkylant l'intermédiaire obtenu (IV<sub>2</sub>) par traitement avec un halogénure ou un sulfonate R-X<sub>5</sub>, dans des conditions basiques, pour obtenir les 7-acétamido-1-amino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (I) diversement substituées en position 4. Celles-ci peuvent être N-déacétylées en composés finaux (Ib) portant une fonction NH<sub>2</sub> en position 7, par des méthodes classiques comme par exemple un chauffage  
25 à reflux dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Ces composés peuvent être à leur tour traités, suivant le cas, par un réactif R<sub>2</sub>-X<sub>5</sub> (R<sub>2</sub> et X<sub>5</sub> ayant la signification donnée précédemment) pour conduire à un composé final (Ic) N-monosubstitué, qui peut lui-même ensuite être traité par un réactif R<sub>x</sub>X<sub>5</sub> pour conduire à un composé final (Id) N,N-disubstitué. Il est également possible de traiter les 7-acétamido-1-amino-4H-  
30 [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one et/ou -5-thione (I) diversement substituées en position 4 d'abord par un réactif R<sub>2</sub>X<sub>5</sub> pour obtenir le composé (Ib<sub>2</sub>) qui est ensuite N-déacétylé pour obtenir le composé (Ic).

SCHEMA 5



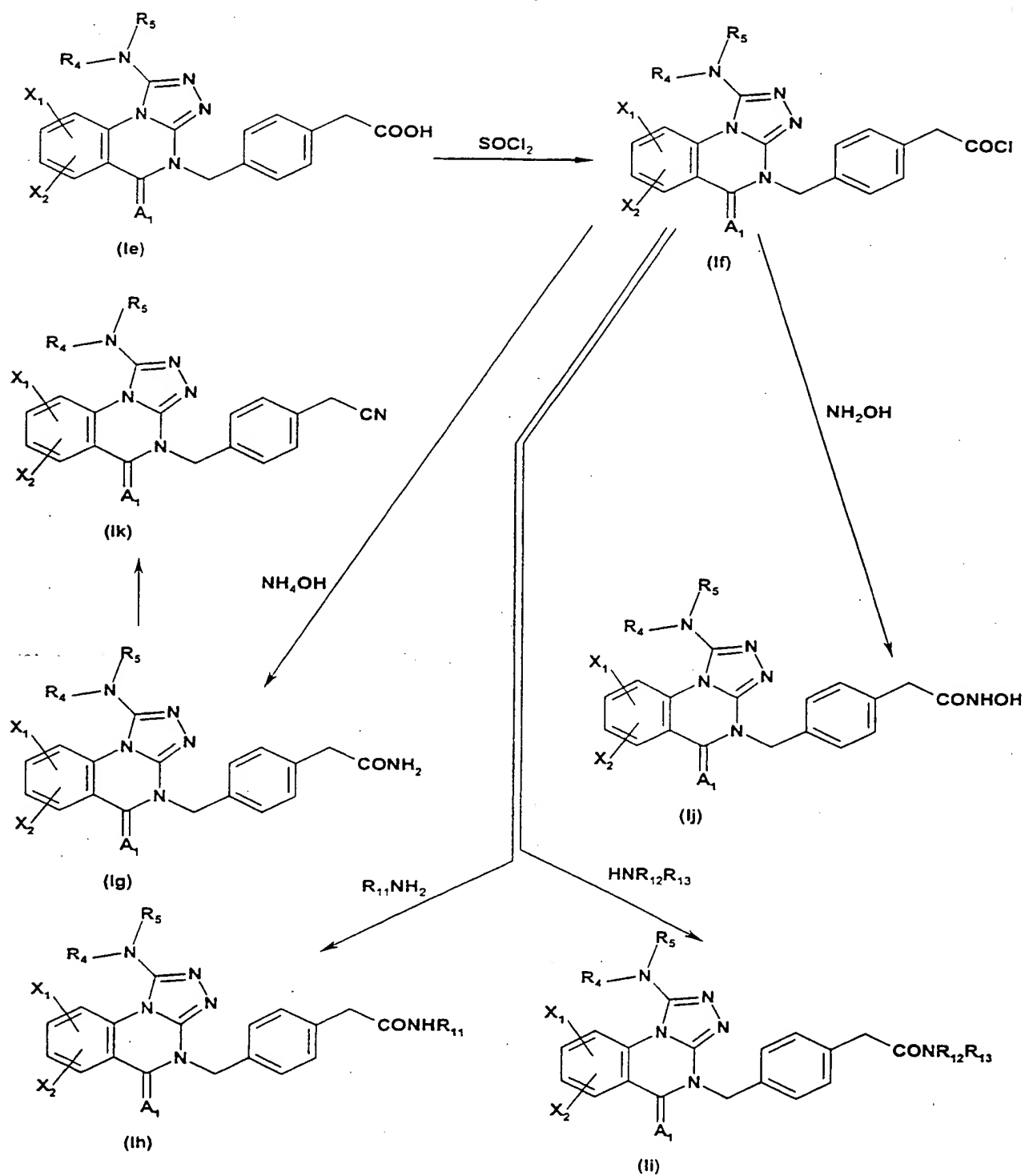
F) Quand le substituant R en position 4 des composés (I) représente un groupe 4-(carboxyméthyl)-benzyle, il peut être avantageux de transformer la fonction acide



carboxylique en dérivé ester, amide, nitrile ou acide hydroxamique. Pour cela, les méthodes représentées sur le schéma 6 peuvent être appliquées à un acide de formule générale (Id). Celui-ci est transformé en chlorure d'acide (Ie), lequel est directement condensé soit avec l'ammoniaque pour donner un amide primaire (If), soit avec une amine  
5 primaire ou secondaire pour donner respectivement un amide secondaire (Ih) ou tertiaire (Ii) (Dans ces structures, R11 a la même signification que R2 et R12, R13 ont les mêmes significations que R4, R5 respectivement).

L'acide hydroxamique (Ij) peut être obtenu par réaction du chlorure d'acide (Ie) avec  
10 l'hydroxylamine. L'amide primaire (If) peut aussi être déshydraté par des méthodes classiques et connues en soi, comme par exemple au moyen du pentoxyde de phosphore, pour conduire au nitrile correspondant (Ig).

SCHEMA 6

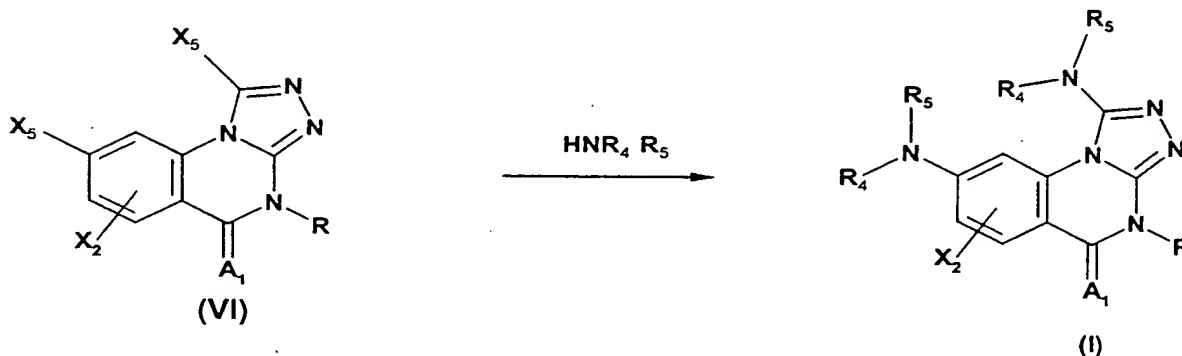


dans lequel  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

- G) Les composés de structure (I) dans laquelle  $X_1$  ou  $X_2$  représente un groupe amino  $NR_2R_3$  en position 8 identique au groupement  $NR_4R_5$ , peuvent également être obtenus par chauffage de l'intermédiaire 1-bromo correspondant (VI ;  $X_5 = \text{hal}$ ) en présence d'un excès d'amine  $HNR_4R_5$ , sans solvant ou dans un solvant tel que le diméthylformamide comme illustré au schéma 7.

10

SCHEMA 7

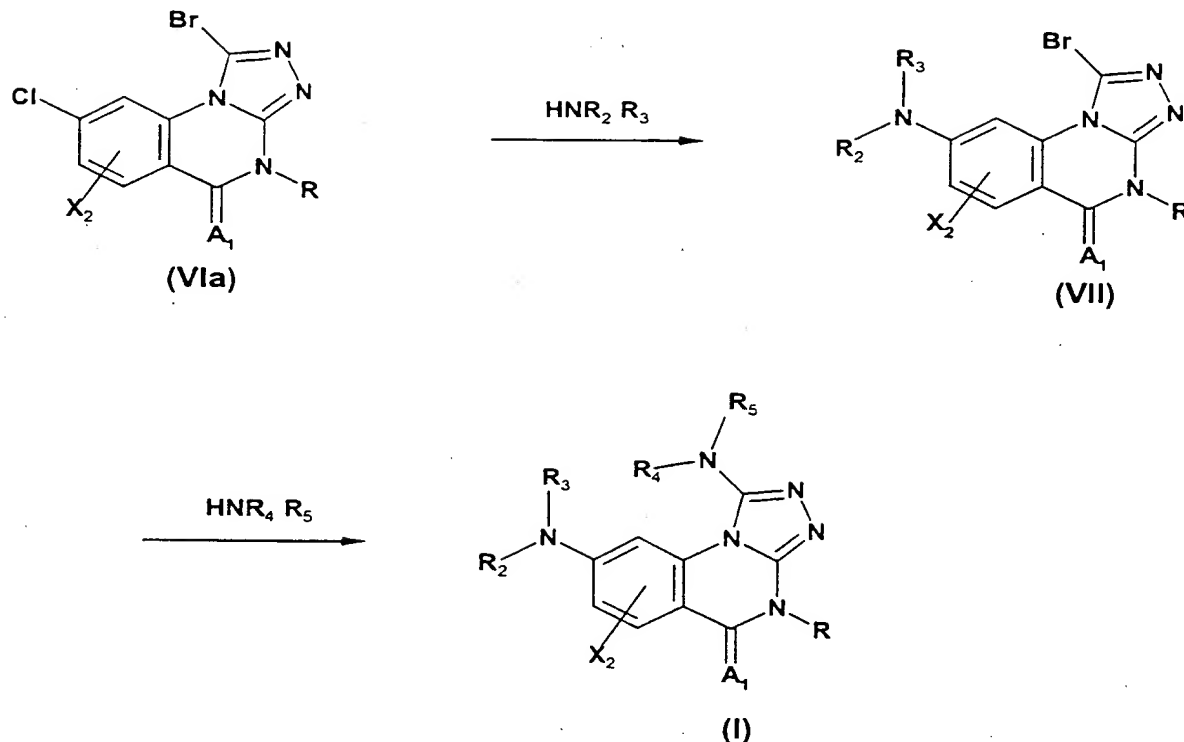


dans lequel  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment.

- 15 Il est cependant préférable d'éviter pour ce type de réaction les substituants  $R$  comportant un groupement halogène susceptible de réagir de façon compétitive avec le réactif  $HNR_4R_5$ .

- H) Dans le cas où les 2 groupes amino  $NR_2R_3$  et  $NR_4R_5$  sont différents, une voie de  
20 synthèse légèrement modifiée est indiquée sur le schéma 8.

SCHEMA 8



dans lequel  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment. Le substituant amino  $\text{NR}_2\text{R}_3$  se trouve en position 8.

5

Une 1-Bromo 8-chlorotriazolo [4,3-a] quinazoline-5-one et/ou -5-thione (VIa) convenablement substituée en 4, et préparée comme précédemment par bromation du dérivé non substitué en 1, est traitée par un léger excès d'amine  $\text{HNR}_2\text{R}_3$ , dans un solvant tel que le diméthylformamide pour conduire à l'intermédiaire (VII).

10 Cet intermédiaire est à son tour chauffé dans un excès d'amine  $\text{HNR}_4\text{R}_5$ , dans un solvant tel que le diméthylformamide pour conduire au composé (I).

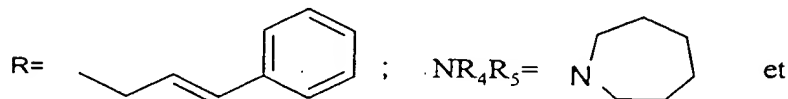
De façon surprenante, les inventeurs ont constaté que la réactivité de l'atome d'halogène en position 8 est beaucoup plus importante que la réactivité de l'autre atome d'halogène de l'intermédiaire. Ceci permet donc une première réaction sélective au niveau de cet halogène en position 8, qui peut être suivie par une réaction au niveau du deuxième halogène. L'exemple ci-dessus illustre l'utilisation du chlore en position 8. Il est cependant possible d'utiliser d'autres halogènes tels que le brome et le fluor, ce dernier s'étant avéré particulièrement réactif.

15

ExemplesA. Composés de type (I) et (II)10 Exemples 1 et 2

**METHODE A :** 1-Azepanyl-7-chloro-4-(3-phénylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (ex. 1)

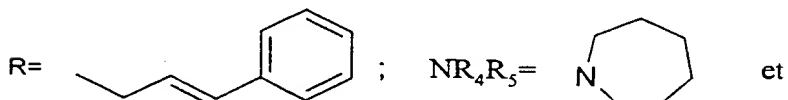
(I):  $X_1 = 7 - \text{Cl}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



15

1-Azepanyl-7-chloro-3-(3-phénylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (ex. 2)

(II) :  $X_1 = 7 - \text{Cl}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



20

Dans un réacteur protégé de l'humidité, on place 2,5 g (7,87 mmol) de 1-Azepan-yl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one, en suspension dans 35 ml de 1,2-diméthoxyéthane puis on agite.

25 Sous atmosphère inerte, on additionne alors 240 mg d'une suspension d'hydrure de sodium à 75 % (représentant 7,90 mmol NaH).

Le mélange est chauffé à 60° C, sous agitation, pendant 6 heures.

On additionne alors 1,56 g (7,90 mmol) de bromure de cinnamyle par fractions.

Le mélange obtenu est chauffé ensuite à 60° C pendant 20 heures, sous agitation.

30 Après refroidissement, la suspension est versée dans 200 ml d'eau glacée.

On extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle ; les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé sous vide.

On obtient 3,5 g de mélange brut des 2 régio isomères (théorie : 3,4 g).

Les 2 isomères sont séparés par chromatographie flash sur colonne de silice avec élution au mélange chlorure de méthylène 99 / méthanol 1.

On obtient, dans l'ordre d'élution :

1) 0,58 g du composé de l'exemple 1

5 Rendement = 17 %

F (Tottoli) = 125°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 98 / CH<sub>3</sub> OH 2) = 0,60

RMN<sup>1</sup> H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,9

10 (d, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H).

2) 2,1 g du composé de l'exemple 2

Rendement = 61,5 %

F (Tottoli) = 188°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 98 / CH<sub>3</sub> OH 2) : R<sub>f</sub> = 0,35.

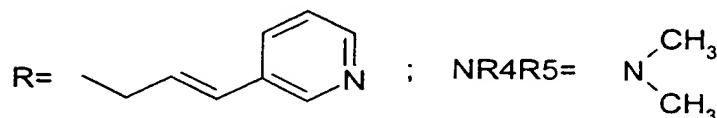
15 RMN<sup>1</sup> H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,9 (d, 2H) ; 6,35 (dt, 1 H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,2 – 7,45 (m, 5H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

### Exemple 3 :

20 **METHODE** B : 7-bromo-1-(N,N-diméthylamino)-4-[3-(3-pyridyl)-allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (ex. 3)

(I): X<sub>1</sub> = 7 – Br ; X<sub>2</sub> = H ;



25

Dans un réacteur équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on place 7,4 g (0,024 mol) de 7-bromo-1-(N,N-diméthylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one en solution dans 200 ml de 1,2-diméthoxyéthane puis on agite. On additionne 17,0g (0.052mol) de carbonate de césium puis agite à température ambiante pendant 15 minutes.

30 4,5g ((0,024mol) de chlorhydrate de chlorure de 3-(3-pyridyl)-allyle sont alors ajoutés par fractions, puis le mélange est chauffé à 70°C, sous agitation, pendant 3 heures. Le solvant

est évaporé sous vide puis le résidu est mis en suspension dans 300 ml d'eau glacée. Après extractions répétées à l'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé sous vide.

- 5 Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice avec élution au mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  98 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  2 /  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,2. On récupère 6,3g d'isomère (I) pur en CCM. Celui-ci est recristallisé dans 20ml d'isopropanol pour donner 5,3g de composé de l'exemple 3 :

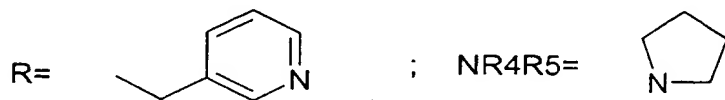
Rendement = 52%

10  $\text{RMN}^1 \text{H } \delta$  (ppm)  $\text{CDCl}_3$  : 2,95 (s, 6H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,4 – 8,6 (m, 3H).

Exemples 4 et 5 :

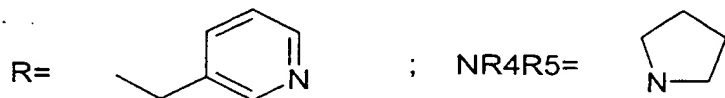
**METHODE C** : 7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4-[(3-pyridyl)-methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (ex. 4)

(I):  $\text{X}_1 = 7 - \text{Br}$  ;  $\text{X}_2 = \text{H}$  ;



7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3-[(3-pyridyl)-methyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (ex. 5)

(II) :  $\text{X}_1 = 7 - \text{Br}$  ;  $\text{X}_2 = \text{H}$  ;



- 20 Dans un réacteur protégé de l'humidité, équipé d'un système d'agitation, on place 2,0g (0,006 mol) de 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one en solution dans 125 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO) puis on additionne 1,0g (0,018 mol) de potasse finement broyée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1h30, jusqu'à obtention d'une solution légèrement trouble. On ajoute alors 0,82g (0,005 mol) de chlorhydrate de chlorure de 3-picolyle en une fois puis maintient l'agitation à température ambiante pendant 4 heures.
- 25

Le mélange obtenu est versé dans de l'eau glacée et la suspension résultante extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les extraits organiques joints sont lavés avec une solution saturée de

NaCl, séchés sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrés sous vide. On obtient 2,0g de mélange brut des 2 régioisomères qui sont séparés par chromatographie sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98 - CH<sub>3</sub>OH 2 - NH<sub>4</sub>OH 0,4.

On obtient, dans l'ordre d'élution :

- 5 1) 1,2g du produit majoritaire qui est recristallisé dans le méthanol pour donner, après séchage sous vide, 1,1g du composé de l'exemple 4

Rendement = 57 %

F (Tottoli) = 206-207°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 97 / CH<sub>3</sub> OH 3 / NH<sub>4</sub>OH 0,3) : R<sub>f</sub> = 0,30

- 10 RMN<sup>1</sup> H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> : 1,95 – 2,1 (m, 4H) ; 3,35 – 3,45 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,3 (dd, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 – 8,55 (m, 2H) ; 8,9 (s, 1H).

- 2) 0,25g du produit minoritaire qui est recristallisé dans le méthanol pour donner, après séchage sous vide, 0,17g du composé de l'exemple 5

- 15 Rendement = 12%

F (Tottoli) = 261-262°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 97 / CH<sub>3</sub> OH 3 / NH<sub>4</sub>OH 0,3) : R<sub>f</sub> = 0,20

RMN<sup>1</sup> H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> : 1,9 – 2,05 (m, 4H) ; 3,2 – 3,4 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,1 – 7,2 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,45 – 8,60 (m, 2H) ; 8,65 (s, 1H).

20





Les composés (I) des exemples 6 à 108 et les composés (II) des exemples 109 à 162, dans lesquels X<sub>2</sub> = H<sub>1</sub> sont préparés selon le procédé de l'exemple 1 :

Composés (I) : Tableau 1

Composés (II) : Tableau 2


25















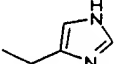

TABLEAU 1

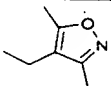

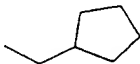










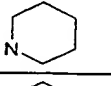
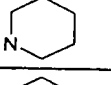
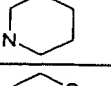
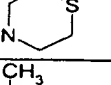
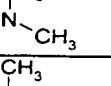
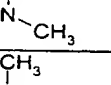
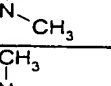
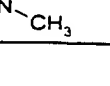
N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
6	H	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		11	144	A
7	7-Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>		9	-	A
8	7-Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		16	163	A
9	7-Cl	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		6	160-162	A







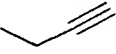























N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
10	7-Cl	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		35	157	A
11	7-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		20	166	A
12	7-Cl	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		25	104-110	A
13	7-Cl	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		48	150	A
14	7-Cl	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		22	138	A
15	7-Cl	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		49	165-168	A
16	7-Cl	2-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		6	98-100	A
17	7-Cl	3-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		22	138	A
18	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		26	138	A
19	7-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		19	-	A
20	7-Cl	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		41	172	A
21	7-Cl	(2-pyridyl)CH <sub>2</sub>		16	152	A
22	7-Cl	(3-pyridyl)CH <sub>2</sub>		29	155	A
23	7-Cl	(4-pyridyl)CH <sub>2</sub>		64	137	A
24	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		5	105	A
25	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		12	136	A
26	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		17	-	A
27	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		26,5	105-107	A

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
28	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		30	191	A
29	7-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		36	190	A
30	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)-3-(COOCH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		18	140	A
31	7-Cl	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		39	176	C
32	7-Br	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		8	179	A
33	7-Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		21	158	A
34	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		21	190	A
35	7-Br	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		23,5	185	A
36	7-Br	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		4	180	C
37	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		64	155	B
38	7-Br	(E) 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		25	176	B
39	7-Br	(E) 4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		30	129	B
40	7-Br	(E) (3-pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		12	185	B
41	7-Br	(E) (4-pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		39	216	B
42	7-Br	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		53	215	B
43	7-Br	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		12	105	A
44	7-Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		42	166	A
45	7-Br	3-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		52	206	B

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
46	7-Br	4-CNC6H4CH2		19	116	A
47	7-Br	4-(COOCH3)C6H4CH2		54	205	A
48	7-Br	4-NO2C6H4CH2		52	200	B
49	7-Br	4-(CH3O)C6H4CH2		39	169	B
50	7-Br	4-(OCOCH3)C6H4CH2		21	195	B
51	7-Br	4-OHC6H4CH2		13	288	B
52	7-Br	3,4-(CH3O)2C6H3CH2		15	151	A
53	7-Br	3,4-(OCH2O)C6H3CH2		21	194	A
54	7-Br	3,5-(CH3O)2C6H3CH2		31	-	A
55	7-Br	3,4,5-(CH3O)3C6H2CH2		35	141-143	A
56	7-Br	4-(CH2COOH)C6H4CH2		17	260	B
57	7-Br	(E) C6H5CH=CHCH2		57	152-155	A
58	7-Br	(Z) C6H5CH=CHCH2		24	110	B
59	7-Br	(E) (4-ClC6H4)-CH=CHCH2		45	187	B
60	7-Br	(E) (4-CH3O)C6H4CH=CHCH2		32	171	B
61	7-Br	(E) (3-pyridyl)-CH=CHCH2		10	102	B
62	7-Br	(E) (4-pyridyl)-CH=CHCH2		38	167	B
63	7-Br			4	290(dec)	B

N° Composé	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
64	7-Br			60	221	B
65	7-Br			32	155	B
66	7-Br	n-butyl		39	135	B
67	7-Br	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>		14	202	B
68	7-Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		25	240	B
69	7-Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>		50	215 (HCl)	C
70	7-Br			36	204	B
71	7-Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		25	171	B
72	7-Br	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		20	122	B
73	7-Br	CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )COOCH <sub>3</sub>		14	184	B
74	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		72	200	B
75	7-Br	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		67	178	B
76	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		8	-	A
77	7-Br	(E) (3-pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		48	177	B
78	7-Br	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		56	223	B
79	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		56	207	B
80	7-Br	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		15	284	B
81	7-Br	4-(COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		35	197	B

N° Composé	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
82	7-Br	4-(CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		8	246	B
83	7-Br	4-(CH <sub>2</sub> CN)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		<1	230	B
84	7-Br	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		28	142	B
85	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		63	171	B
86	7-Br	(Z) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		28	167	B
87	7-Br	(E) (4-pyridyl)-CH=CHCH <sub>2</sub>		48	115	B
88	7-Br			<1	234	B
89	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C≡CCH <sub>2</sub>		15	159	B
90	7-Br	CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )COOCH <sub>3</sub>		18	243	B
91	7-CH <sub>3</sub>	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		64	175	C
92	7-CH <sub>3</sub>	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		16	195	A
93	7-CH <sub>3</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		84	166	B
94	7-CH <sub>3</sub>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		52	184	B
95	7-CH <sub>3</sub>	4-(COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		44	230	B
96	7-CH <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		21	262	B
97	7-CH <sub>3</sub>	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		10	139	C
98	7-CH <sub>3</sub>	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		17	173	A
99	7-CH <sub>3</sub>	4-(CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		10	-	B

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
100	7-CH3	(E) (3-pyridyl)CH=CHCH2		51	230	B
101	7-CH3	4-CNC6H4CH2		73	201	B
102	7-CH3	4-(CH2COOH)C6H4CH2		3	-	B
103	7-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		50	171	B
104	7-CH3	(E) (3-pyridyl)CH=CHCH2		53	155	B
105	7-CH3	(E) (4-pyridyl)-CH=CHCH2		66	119	B
106	8-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		52	-	A
107	7-CN	4-CNC6H4CH2		43	147-149	B
108	7-OH	(E) C6H5CH=CHCH2		3	295(dec)	A

**- Composé 6 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 4,95 (d, 2H) ; 6,4 – 6,5 (dt, 1H) ; 6,7 – 6,75 (d, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,3 (t, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,6 (t, 1H) ; 7,95 (t, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 7 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,5 – 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,8 (d, 2H) ; 5,2 (d, 1H) ; 5,4 (d, 1H) ; 5,95 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 8 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 2,3 (s, 3H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,1 (d, 2H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 9 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,05 – 7,25 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 10 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,6 – 2,0 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,2 (m, 2H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 11 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,2 (d, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,25 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Composé 12 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Composé 13 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,0 (m, 2H) ; 7,7 (m, 3H) ; 8,35 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Composé 14 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,3 – 8,45 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Composé 15 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 2 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,7 – 7,85 (m, 3H) ; 8,25 – 8,45 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 16 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,5 (s, 2H) ; 6,8 (t, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 17 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 5,5 (s, 2H) ; 6,8 (m, 1H) ; 7,25 (m, 3H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,4 (m, 2H)

10 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 18 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,7 (m, 3H) ; 8,35 (m, 2H)

15 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 19 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)

20 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 20 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)

25 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 21 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,45 (m, 1H)

30 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 22 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,6 – 1,95 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,3 (m, 2H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,9 (s, 1H)



Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 23 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,6 – 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,65 (d,  
5 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,45 (d, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 24 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,1 (m, 8H) ; 3,15 (t, 2H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,5 (t, 2H) ; 7,2-7,45  
10 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 25 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,05 (t, 2H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 4,45 (t,  
15 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 26 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 2,2 (qn, 2H) ; 2,75 (t, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 4,35 (t,  
20 2H) ; 7,0 – 7,2 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1 H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 27 :**

25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1.65-1.85(m,8H) ; 3.35(m,4H) ; 5.7(s,2H) ; 7.6(t,2H) ; 7.75(t,1H) ;  
8.05(d,1H) ; 8.15(m,3H) ; 8.4(d,1H)

Solvant : DMSO

- **Composé 28 :**

30 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,7 (s, 2H) ; 7,0 (d,  
2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1 H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 29 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,7 (s, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8 (d, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

5

**- Composé 30 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4 (s, 3H) ; 5,7 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

10

**- Composé 31 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 3,35 – 3,45 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,3 (dd, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

15

**- Composé 32 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,75 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

20

**- Composé 33 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,9 – 7,0 (m, 2H) ; 7,65 – 7,75 (m, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

25

**- Composé 34 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,8 – 2 (m, 8H) ; 3,35 – 3,5 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,6 (dd, 2H) ; 7,8 (dd, 2H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,3 (dd, 1H) ; 8,5 (d, 1H)

Solvant : CHCl<sub>3</sub>

30

**- Composé 35 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 2 (m, 8H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,25 – 7,35 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 36 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 8,5 (m, 2H) ; 8,95 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 37 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 38 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2 (m, 8H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,35 – 6,45 (m, 1H) ; 6,75 – 6,85 (d, 1H) ; 7,2 – 7,35 (m, 4H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,3 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 39 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,05 (m, 2H) ; 6,25 – 6,35 (m, 1H) ; 6,8 (m, 3H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,3 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 40 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2 (m, 8H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,45 – 6,55 (m, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,5 (d, 1H) ; 8,6 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 41 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 2 (m, 8H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,55 – 6,7 (m, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,2 (d, 2H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (m, 3H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 42 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 - 2,1 (m, 4H) ; 2,3 (s, 3H) ; 3,3 - 3,45 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,1 (d, 2H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 43 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,9 - 2,05 (m, 4H) ; 3,25 - 3,4 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,2 (d, 2H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 44 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,0 - 2,1 (m, 4H) ; 3,35 - 3,45 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,9 - 7,0 (m, 2H) ; 7,6 - 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 45 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 - 2,15 (m, 4H) ; 3,35 - 3,5 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,85 - 8,0 (m, 3H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 46 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,95 - 2,1 (m, 4H) ; 3,35 - 3,5 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,8 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 47 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 - 2,1 (m, 4H) ; 3,35 - 3,45 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 48 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,15 (m, 4H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,75 – 7,9 (m,  
5 3H) ; 8,1 – 8,2 (m, 3H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 49 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,15 (m, 4H) ; 3,35 – 3,5 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,8  
10 (d, 2H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 50 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,15 (m, 4H) ; 2,25 (s, 3H) ; 3,35 – 3,45 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ;  
15 7,0 (d, 2H) ; 7,75 (d, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 51 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,9 – 2,1 (m, 4H) ; 3,2 – 3,45 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,7 (d, 2H) ; 7,35  
20 (d, 2H) ; 8 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 52 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 3,35 – 3,45 (m, 4H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,4  
25 (s, 2H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,2 – 7,35 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 53 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,7  
30 (d, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**Composé 54 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 3,35 – 3,4 (m, 4H) ; 3,75 (s, 6H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,35  
5 (s, 1H) ; 6,8 (s, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 55 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 3,35 – 3,45 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 3,85 (s, 6H) ; 5,4  
10 (s, 2H) ; 7 (s, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 56 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,95 – 2,1 (m, 4H) ; 3,25 – 3,45 (m, 4H) ; 3,55 (s, 2H) ; 5,4 (s, 2H) ;  
15 7,25 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 12,2 – 12,5 (m, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 57 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,4 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ;  
20 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 58 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,0 – 2,15 (m, 4H) ; 3,35 – 3,5 (m, 4H) ; 5,2 (d, 2H) ; 5,7 – 5,8 (m,  
25 1H) ; 6,7 (d, 1H) ; 7,2 – 7,45 (m, 5H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 59 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,05 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5 (d, 2H) ; 6,4 (m, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ;  
30 7,15 – 7,3 (m, 4H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 60 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,95 – 2,10 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,95 (m, 2H) ; 6,25 – 6,35 (m, 1H) ; 6,75 – 6,9 (m, 3H) ; 7,2 – 7,3 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 61 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,95 – 2,15 (m, 4H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 5,05 (m, 2H) ; 6,45 – 6,55 (m, 1H) ; 6,75 – 6,9 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,6 – 7,7 (m, 1H) ; 7,85 – 7,95 (m, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,4 (m, 1H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,6 (m, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 62 :**

15 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,9 – 2,05 (m, 4H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,55 – 6,7 (m, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,45 – 8,55 (m, 3H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 63 :**

20 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 – 1,9 (m, 2H) ; 3,25 (m, 2H) ; 5,1 (s, 2H) ; 6,9 (s, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 11,8 (m, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 64 :**

25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,05 – 2,15 (m, 4H) ; 2,4 (s, 3H) ; 2,6 (s, 3H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 65 :**

30 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,25 – 1,75 (m, 8H) ; 1,9 – 2,05 (m, 4H) ; 2,5 – 2,7 (m, 1H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 4,2 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 66 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1 (t, 3H) ; 1,4 – 1,55 (m, 2H) ; 1,8 – 1,9 (m, 2H) ; 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 3,4 – 3,5 (m, 4H) ; 4,3 (t, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 67 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,15 (m, 4H) ; 3,35 – 3,5 (m, 4H) ; 5,0 (q, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 68 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3,15 (m, 1H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,05 (m, 2H) ; 4,5 (m, 2H) ; 7,08 (m, 1H) ; 8,15 (m, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Composé 69 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,1 (t, 6H) ; 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 2,65 (q, 4H) ; 2,9 (t, 2H) ; 3,35 – 3,45 (m, 4H) ; 4,4 (t, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Composé 70 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,15 (m, 4H) ; 2,3 (s, 1H) ; 3,35 – 3,5 (m, 4H) ; 5,1 (s, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Composé 71 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,45 (m, 2H) ; 4,75 (m, 2H) ; 6,9 (m, 3H) ; 7,2 – 7,3 (m, 2H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Composé 72 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,45 (m, 6H) ; 4,6 (m, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,2 (m, 2H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H)



Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 73 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,9 - 2,05 (m, 4H) ; 3,3 - 3,4 (m, 4H) ; 3,08 (s, 3H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,2 -  
5 7,35 (m, 3H) ; 7,7 - 7,85 (m, 3H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 74 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,4 - 1,6 (m, 1H) ; 1,7 - 2 (m, 5H) ; 3 - 3,1 (m, 2H) ; 3,3 - 3,4 (m,  
10 2H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,8 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 75 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,4 (m, 1H) ; 1,7 - 1,95 (m, 5H) ; 3 - 3,1 (m, 2H) ; 3,3 - 3,4 (m, 2H) ;  
15 3,8 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,25 - 7,35 (m, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3  
(d, 1H) ; 8,40 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 76 :

20 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,35 - 2,1 (m, 6H) ; 3,05 (t, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,5 (dt,  
1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,1 - 7,5 (m, 5H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 77 :

25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,9 (m, 4H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,6 (m, 2H) ; 5,1 (m, 2H) ; 6,5 (m, 1H) ;  
6,85 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,25 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H) ; 8,5  
(m, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

30 - Composé 78 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,3 (s, 3H) ; 2,9 (s, 6H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,1 (d, 2H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,85  
(d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 79 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,95 (s, 6H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,75 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

5

**- Composé 80 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,85 (s, 6H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,7 (d, 2H) ; 7,3 (d, 2H) ; 8 (d, 1H) ; 8,2 – 8,3 (m, 2H) ; 9,3 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

10

**- Composé 81 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 7,9 (m, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

15

**- Composé 82 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,85 (s, 6H) ; 3,6 (s, 2H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,5 (d, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 12,2 – 12,45 (m, 1H)

Solvant : DMSO

20

**- Composé 83 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 3,7 (s, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

25

**- Composé 84 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (m, 2H) ; 8,9 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

30

**- Composé 85 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,4 – 6,55 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,2 – 7,4 (m, 5H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 86 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,95 (s, 6H) ; 5,29 (d, 2H) ; 5,7 – 5,8 (m, 1H) ; 6,7 (d, 1H) ; 7,2 – 7,45  
5 (m, 5H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 87 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,55 – 6,7 (m, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,2 (m,  
10 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (m, 3H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 88 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,8 (s, 6H) ; 3,2 (s, 1H) ; 4,9 (s, 2H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (s,  
15 1H)

Solvant : DMSO

- **Composé 89 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,2  
20 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 90 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,95 (s, 6H) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,8 (s, 1H) ; 7,3 – 7,4 (m, 3H) ; 7,75 – 7,9  
25 (m, 3H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 91 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,9 (m, 8H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,4 – 3,5 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,2 –  
30 7,3 (dd, 1H) ; 7,6 – 7,65 (d, 1H) ; 8,05 – 8,01 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,3 – 8,35 (d, 1H) ;  
8,55 (d, 1H) ; 8,95 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 92:**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 2 (m, 8H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,4 – 3,5 (m, 4H) ; 5,1 (d, 1H) ; 5,4 – 5,55 (dt, 1H) ; 6,9 – 7 (d, 1H) ; 7,2 – 7,3 (m, 4H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 93 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,6 (m, 3H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,1 – 8,2 (m, 2H)

10 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 94 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,4 – 3,5 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,3 – 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,1 – 8,2 (m, 2H)

15 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 95 :**

20 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,1 – 2,2 (m, 4H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,4 – 3,5 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,95 – 8 (m, 2H) ; 8,1 – 8,2 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 96 :**

25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 3,6 (s, 2H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,45 (m, 2H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,2 (d, 2H) ; 12,4 (m, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 97 :**

30 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,95 (m, 4H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,35 (dd, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (d, 1H) ; 8,7 (s, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 98 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 2,45 (s, 3H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,05 (d, 2H) ; 6,4 – 6,5 (dt, 1H) ; 6,85 – 6,95 (d, 1H) ; 7,1 – 7,45 (m, 5H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,1 – 8,2 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 99 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,4 – 3,75 (m, 13H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,1 – 7,5 (m, 4H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H)

Solvant : DMSO

10

**- Composé 100 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,5 (s, 3H) ; 2,9 (m, 4H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,65 (m, 2H) ; 5,1 (m, 2H) ; 6,5 (m, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,2 (m, 2H) ; 8,45 (d, 1H) ; 8,6 (1s, 1H)

15 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 101 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,5 (s, 3H) ; 2,95 (s, 6H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,6 (m, 3H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,15 – 8,25 (m, 2H)

20 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 102 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,2 (s, 3H) ; 2,6 (s, 6H) ; 3,25 (s, 2H) ; 5,1 (s, 2H) ; 7 (m, 2H) ; 7,15 (m, 2H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 12 (m, 1H)

25 Solvant : DMSO

**- Composé 103 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,5 (s, 3H) ; 3 (s, 6H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,4 – 6,5 (dt, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,15 – 7,4 (m, 6H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,2 (m, 1H)

30 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 104 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,5 (s, 3H) ; 2,95 (s, 6H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,45 – 6,55 (dt, 1H) ; 6,8 – 6,85 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,6 (dd, 1H) ; 7,7 (dd, 1H) ; 8,2 – 8,25 (m, 2H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

5 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 105 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,5 (s, 3H) ; 2,95 (s, 6H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,6 – 6,7 (dt, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,2 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,2 – 8,25 (dd, 2H) ; 8,5 (d, 2H)

10 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 106 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 - 2 (m, 8H) ; 2,55 (m, 3H) ; 3,35 – 3,6 (m, 4H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,1 – 7,45 (m, 6H) ; 8,25 (m, 2H)

15 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 107 :** R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (d, 6H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,7 (m, 2H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,4 (m, 1H) ; 8,7 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

20




**- Composé 108 :**




R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,9 (m, 4H) ; 3,25 (m, 4H) ; 6,85 (d, 2H) ; 6,3 – 6,4 (dt, 1H) ; 6,6 – 6,7 (d, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 4H) ; 7,35 – 7,4 (d, 2H) ; 7,5 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 10,1 (m, 1H),

Solvant : DMSO

25





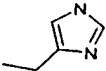












TABLEAU 2

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
109	H	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		28	176	A
110	7-Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>		24	173	A
111	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		58	148	A

N° Composé	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
112	7-Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		50	182	A
113	7-Cl	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		77	228	A
114	7-Cl	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		31	166	A
115	7-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		60	245	A
116	7-Cl	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		38	244	A
117	7-Cl	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		42,5	224	A
118	7-Cl	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		39	232	A
119	7-Cl	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		46	> 260	A
120	7-Cl	2-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		57	184	A
121	7-Cl	3-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		46	163	A
122	7-Cl	4-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		32,5	164-165	A
123	7-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		60	212	A
124	7-Cl	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		39	153	A
125	7-Cl	(2-pyridyl)CH <sub>2</sub>		9	153	A
126	7-Cl	(3-pyridyl)CH <sub>2</sub>		8	184	C
127	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		7	196	A
128	7-Cl	4(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		61	196	A

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
129	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		36	130	A
130	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		38,5	230-232	A
131	7-Cl	4(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		42	238	A
132	7-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		59	238	A
133	7-Cl	4(CH <sub>3</sub> O)-3-(COOCH <sub>3</sub> )- C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		30	136	A
134	7-Br	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		57	247	A
135	7-Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		54	216	A
136	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		53	293	A
137	7-Br	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		61	174	A
138	7-Br	4-(CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		1	269	B
139	7-Br	(3-pyridyl)CH <sub>2</sub>		4	192	C
140	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		70	198	A
141	7-Br	(Z) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		57	187	A
142	7-Br	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		18	185	A
143	7-Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		16	233	A
144	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		52	222	A
145	7-Br	4-(COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		31	193	A
146	7-Br	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		14	164	B
147	7-Br	4-(OCOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		24	199	B



N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
148	7-Br	4-OHC6H4CH2		15	283	B
149	7-Br	3,4-(OCH2O)C6H4CH2		57	234	A
150	7-Br	3,5-(CH3O)2C6H4CH2		21	168	A
151	7-Br	3,4,5-(CH3O)3C6H2CH2		21	199-201	A
152	7-Br			4	-	B
153	7-Br	n-butyl		13	130	B
154	7-Br	CH(C6H5)COOCH3		55	187	A
155	7-Br	(E) C6H5CH=CHCH2		10	206	B
156	7-Br	CH(C6H5)COOCH3		32	83	B
157	7-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		43	193	A
158	7-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		35	225	A
159	8-CH3	CH3		70	-	A
160	8-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		18	-	A
161	7-OH	(E) C6H5CH=CHCH2		10	255	A
162	7- 	(E) C6H5CH=CHCH2		28	-	A

**Composé 109 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,85 (d, 2H) ; 6,35 – 6,45 (dt, 1H) ; 6,65 – 6,75 (d, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,35 (t, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,6 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 110 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 1,95 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 4,8 (d, 2H) ; 5,25 – 5,4 (m, 2H) ; 5,9 – 6,1 (m, 1H) ; 7,55 – 8,4 (m, 3H)

10 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 111 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,2 – 7,4 (m, 3H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

15 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 112 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 2,3 (s, 3H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,1 – 8,45 (m, 7H)

20 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 113 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

25 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 114 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,2 – 7,4 (m, 3H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

30 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 115 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,65 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

5

**- Composé 116 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,25 (d, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

10

**- Composé 117 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,5 – 7,7 (m, 5H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

15

**- Composé 118 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,5 – 7,7 (m, 5H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

20

**- Composé 119 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,35 (s, 2H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,2 (d, 1H) ; 7,3 (t, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

25

**- Composé 120 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 2,0 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 6,8 (m, 1H) ; 7,15 – 7,3 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

30

**- Composé 121 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,85 (d, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 122 :

- 5 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 123 :

- 10 R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,1 (m, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 124 :

- 15 R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,55 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 125 :

- 20 R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,25 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 8,75 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 126 :

- 25 R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,55 – 1,9 (m, 8H) ; 3,1 (t, 2H) ; 3,25 (m, 4H) ; 4,25 (t, 2H) ; 7,05 – 7,25 (m, 5H) ; 7,55 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 127 :

- 30 R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,9 (m, 8H) ; 3,15 (t, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 4,35 (t, 2H) ; 6,8 (d, 2H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 128 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 2,2 (m, 2H) ; 2,7 (t, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 4,2 (t, 2H) ;

7 – 7,3 (m, 5H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 129 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8 (d, 2H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H)

10 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 130 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1.6-1.9(m,8H) ; 3.4(m,4H) ; 5.8(s,2H) ; 7.6(t,2H) ; 7.75(t,1H) ; 7.95(d,1H) ; 8.1(m,3H) ; 8.3(d,1H)

15 Solvant : DMSO

**- Composé 131 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,55 (s, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,9 (d, 2H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1 H)

20 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 132 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,0 (s, 3H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1 H) ; 8,4 (m, 2H)

25 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 133 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,0 (s, 3H) ; 5,6 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,15 – 8,45 (m, 4H)

30 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 134 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,9 (m, 8H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,25 – 8,6 (m, 7 H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 135 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65 – 1,95 (m, 8H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 6,95 – 7,1 (m, 2H) ; 7,4 – 7,55 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 136 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,5 – 7,7 (m, 4H) ; 7,8 (m, 1H) ; 8,1 (dd, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 137 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 3,25 – 3,4 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,05 – 7,1 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 138 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,6 – 1,85 (m, 8H) ; 3,2 – 3,4 (bs, 4H) ; 3,55 (s, 2H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,2 (m, 2H) ; 7,3 (m, 2H) ; 8 (m, 1H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 12,3 (bs, 1H)

Solvant : DMSO

- Composé 139 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,65 (m, 2H) ; 8,8 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 140 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 – 1,95 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,9 (d, 2H) ; 6,35 (m, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,25 – 7,45 (m, 5H) ; 7,8 – 8,65 (m, 3H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 141 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,35 – 2,05 (m, 6H) ; 2,95 (t, 2H) ; 3,4 (d, 2H) ; 4,9 (d, 2H) ; 6,35 (dt, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,25 – 7,45 (m, 5H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 142 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 143 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,95 – 2,1 (m, 4H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,95 – 7,1 (m, 2H) ; 7,35 – 7,5 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Composé 144 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,15 (m, 4H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,55 – 7,7 (m, 4H) ; 7,8 – 7,9 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Composé 145 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,9 – 8,05 (m, 3H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Composé 146 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 3,8 (s, 3H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,9 (d, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Composé 147 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 2,3 (s, 3H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,05 (d, 2H) ; 7,5 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 148 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,7 (s, 6H) ; 5 (s, 2H) ; 6,6 (d, 2H) ; 7,1 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 9,35 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 149 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,15 (m, 4H) ; 3,3 – 3,45 (m, 4H) ; 5,15 (s, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,75 (d, 1H) ; 6,9 – 7,0 (m, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 150 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 3,75 (s, 6H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,4 (s, 1H) ; 6,65 (s, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 151 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 3,3 – 3,4 (m, 4H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,9 (s, 6H) ; 5,2 (s, 2H) ; 6,8 (s, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 152 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3,35 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 8 – 8,15 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H) ; 12 (m, 1H)

Solvant : DMSO

- Composé 153 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 0,95 (t, 3H) ; 1,35 – 1,5 (m, 2H) ; 1,8 – 1,9 (m, 2H) ; 2,0 – 2,1 (m, 4H) ; 3,4 – 3,5 (m, 4H) ; 4,1 (t, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$



**- Composé 154 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,45 – 2,55 (m, 4H) ; 3,25 – 3,4 (m, 4H) ; 3,7 (s, 3H) ; 6,6 (s, 1H) ; 7,35 – 7,50 (m, 3H) ; 7,55 (d, 2H) ; 8 – 8,1 (m, 2H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 155 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 4,8 (d, 2H) ; 6,2 – 6,3 (dt, 1H) ; 6,7 (d, 1H) ; 7,1 – 7,35 (m, 5H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 156 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 3,8 (s, 3H) ; 6,6 (s, 1H) ; 7,35 – 7,45 (m, 3H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 157 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,8 – 1,95 (m, 8H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,4 – 3,5 (m, 4H) ; 4,9 (d, 2H) ; 6,3 – 6,45 (dt, 1H) ; 6,7 – 6,8 (d, 1H) ; 7,2 – 7,3 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 158 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,9 (d, 2H) ; 6,3 – 6,45 (dt, 1H) ; 6,7 – 6,8 (d, 1H) ; 7,2 – 7,4 (m, 5H) ; 7,5 (m, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 159 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,9 (m, 8H) ; 2,45 (s, 3H) ; 3,25 – 3,35 (m, 4H) ; 3,65 (s, 3H) ; 7,2 – 7,3 (m, 2H) ; 8 (m, 1H) ; 8,2 – 8,3 (m, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 160 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,8 – 2 (m, 8H) ; 2,55 (s, 3H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 4,9 (m, 2H) ; 6,3 – 6,4 (m, 1H) ; 6,7 – 6,8 (d, 1H) ; 7,2 – 7,4 (m, 6H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (m, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 161** :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,8 (d, 2H) ; 6,35 – 6,4 (dt, 1H) ; 6,7 (d, 1H) ; 7,2 – 7,4 (m, 4H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,55 (s, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 10 (m, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- **Composé 162** :

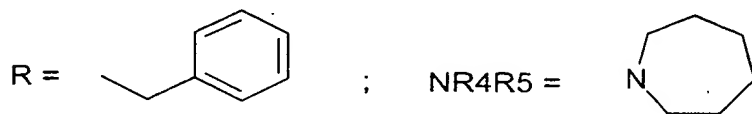
R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,5 – 2,1 (m, 16H) ; 3,3 – 3,7 (m, 8H) ; 4,9 (d, 2H) ; 6,3 – 6,4 (dt, 1H) ; 6,7 – 6,8 (d, 1H) ; 6,8 – 6,9 (d, 1H) ; 7,2 – 7,5 (m, 6H) ; 8,25 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**Exemple 163**

**METHODE A** : 1-Azepanyl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

(I) :  $\text{X1} = 7\text{-Br}$  ;  $\text{X2} = \text{H}$  ;



Dans un ballon de 50 ml protégé de l'humidité, on place 4,0 g (10,7 mmol) de 4-benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one (préparé par la méthode de l'exemple 256) en suspension dans 25 ml d'hexaméthylène imine.

Le mélange est ensuite chauffé à reflux, sous agitation, pendant 16 heures.

Après refroidissement, la solution obtenue est concentrée sous vide pour donner 4,8 g de résidu qui est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice, avec élution au mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  99,6 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  0,4.

Les fractions pures en CCM sont réunies, évaporées à sec et le produit obtenu (4,0 g) est recristallisé dans l'éthanol.

On obtient 3,2 g du composé de l'exemple 163 sous forme de cristaux.

Rendement = 66 %.

F (Tottoli) =  $175^\circ\text{C}$

CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  99 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  1) :  $R_f = 0,40$

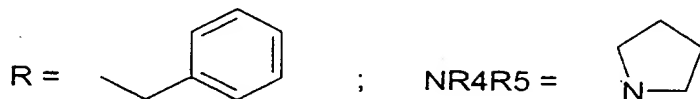
RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm)  $\text{CDCl}_3$  :

1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,45 –d, 2H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

### Exemple 164

5 **METHODE B** : 1-(Pyrrolidin-1-yl)-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

(I) : X1 = 7-Br ; X2 = H ;



10 Dans un réacteur protégé de l'humidité, on place 37,0 g (85 mmol) de 4-benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one en solution dans 750 ml de diméthylformamide (DMF) et additionne 14,3 g (340 mmol) de bicarbonate de sodium puis 12,1 g (340 mmol) de pyrrolidine.

Le mélange est ensuite chauffé à reflux, sous agitation, pendant 6 heures.

15 Après refroidissement, le solvant est évaporé sous vide, le résidu obtenu est repris par un mélange eau / acétate d'éthyle et l'insoluble y est trituré puis filtré et séché : on obtient ainsi 18,3g d'un premier jet du composé de l'exemple 164, pur en CCM.

Les phases aqueuse et organique sont séparées, la phase acétate d'éthyle est lavée à l'eau et séchée sur Na2SO4. Après concentration du solvant sous vide, on obtient 14,2g d'un

20 deuxième jet du composé de l'exemple 164, également pur en CCM.

Rendement (en produit brut) = 90% ; le produit sera utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Un échantillon de 0.35g est recristallisé dans le méthanol pour donner 0.32g du composé pur sous forme de cristaux.

F (Tottoli) = 173°C

25 CCM (CH2Cl2 99 / CH3OH 1) = 0,35

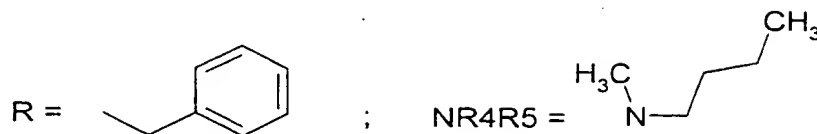
R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (s, 1H) .

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

### 30 Exemple 165

**METHODE C** : 1-[N-(n-butyl), N-methylamino]-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

(I) : X1 = 7-Br ; X2 = H



Dans un réacteur à pression, on place 2,5 g (5,75 mmol) de 4-benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazolin-5-one en suspension dans 30 ml d'éthanol. On additionne 5,0g de n-butyl-méthylamine (57,5 mmol), ferme hermétiquement le réacteur puis chauffe au bain d'huile à 160°C pendant 8 heures. Après refroidissement et abandon pendant 2 jours, l'huile résiduelle (2,8g) est chromatographiée sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99,5 – CH<sub>3</sub>OH 0,5. On obtient 1,8 g du composé de l'exemple 165.

10 Rendement = 70 %.

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 98,5 / CH<sub>3</sub> OH 1,5) : R<sub>f</sub> = 0,45


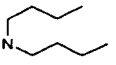

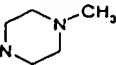
R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 0,9 (t, 3H) ; 1,25 – 1,4 (m, 2H) ; 1,55 – 1,7 (m, 2H) ; 2,85 (s, 3H) ; 2,9 – 3,5 (m, 2H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

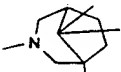
















15 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

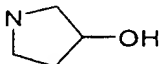
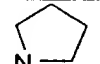
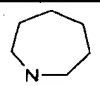
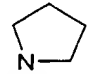
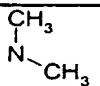
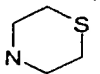
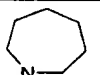
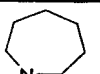
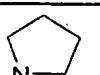

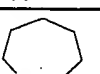
Les composés (I) des exemples 166 à 198 (tableau 3) sont préparés selon l'une des méthodes A, B ou C décrites dans les exemples 163 à 165.

20

TABLEAU 3

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
166	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		70	167	B
167	7-Cl	CH <sub>3</sub>		17	112	A
168	7-Cl	CH <sub>3</sub>		35	192	A
169	7-Cl	CH <sub>3</sub>		50	180-182	A

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
170	7-Cl	CH3		60	185	A
171	7-Cl	C6H5		5	179	A
172	7-Cl	C6H5CH2		88	162	A
173	7-Cl	C6H5CH2		78	163	B
174	7-Cl	C6H5CH2		68	178	B
175	8-Cl	CH3		11	179	A
176	8-Cl	C6H5CH2		1	-	B
177	7-Br	CH3		72	174	A
178	7-Br	C6H5CH2		67	183-185	A
179	7-Br	C6H5CH2		53	171	B
180	7-Br	C6H5CH2		50	189	B
181	7-Br	C6H5CH2		49	235	B
182	7-Br	C6H5CH2		60	230	B
183	7-Br	C6H5CH2		51	238	B
184	7-Br	C6H5CH2		50	226	B
185	7-Br	C6H5CH2		82	172	B
186	7-Br	C6H5CH2		85	210	B

N° Composé	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
187	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		79	176	B
188	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	52	238	C
189	7-I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		100	184	B
190	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		90	183	B
191	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		60	189	B
192	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		75	186	B
193	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		78	265	B
194	8-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		50	202	A
195	7-OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		42	153	B
196	7-OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		65	154	B
197	7-CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		77	219	B
198	7-NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		32	206	A

**- Composé 166 :**

5 R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,2 – 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (d, 2H) ; 7,6 (t, 1H) ; 7,9 (t, 1H) ; 8,2 (m, 2H)

Solvant : DMSO

**- Composé 167 :**

10 R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 0,8 (m, 6H) ; 1,15 – 1,25 (m, 4H) ; 1,35 – 1,55 (m, 4H) ; 3 (m, 2H) ; 3,2 (m, 2H) ; 3,7 (s, 3H) ; 7,65 (m, 1H) ; 8,3 (m, 1H) ; 8,45 (m, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 168 :**

R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,3-1,9 (m, 6H) ; 2,9 (t, 2H) ; 3,3 (m, 2H) ; 3,5 (s, 3H) ; 8,0 (d, 1H) ;  
5 8,1 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 170 :**

R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 0,7 (s, 3H) ; 0,8 (s, 3H) ; 1,0 (s, 3H) ; 1,5-1,9 (m, 5H) ; 2,55 (d, 1H) ;  
10 2,85 (d, 1H) ; 3,15 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,0 (s, 1H) ; 8,4 (m, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 171 :**

R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,8 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H(+ $\text{H}_2\text{O}$ )) ; 7,45 – 7,6 (m, 5H) ; 8,05 (m,  
15 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 172 :**

R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (s, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,25 – 7,5 (m, 5H) ; 8,0  
20 (m, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 173 :**

R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,05 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,65 –  
25 7,75 (m, 3H) ; 8,2 (dd, 1H) ; 8,35 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 174 :**

R.M.N. $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,4 – 1,6 (m, 1H) ; 1,7 – 2 (m, 4H) ; 3 – 3,15 (m, 2H) ; 3,3 – 3,45 (m,  
30 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,25 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 – 7,8 (m, 3H) ; 8,3 – 8,4 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 175 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,85 – 1,95 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H +  $\text{H}_2\text{O}$ ) ; 3,65 (s, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant : DMSO

5

**- Composé 176 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 – 2 (m, 8H) ; 3,3 – 3,5 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,4 – 7,45 (m, 2H) ; 7,65 – 7,7 (m, 2H) ; 8,25 – 8,3 (m, 2H) ; 8,6 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 177 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,7 (s, 3H) ; 7,75 (m, 1H) ; 8,25 (m, 1H) ; 8,4 (m, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Composé 178 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,35 – 1,95 (m, 6H) ; 3,05 (t, 2H) ; 3,35 (d, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,75 (d, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Composé 179 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,25 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Composé 180 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 3,2 – 3,4 (m, 4H) ; 3,75 – 3,9 (m, 2H) ; 3,9 – 4,1 (m, 2H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Composé 181 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,8 – 3,0 (m, 4H) ; 3,35 – 3,5 (m, 2H) ; 3,5 – 3,7 (m, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)



Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 182 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,3 – 2,45 (m, 5H) ; 2,9 – 3,0 (m, 2H) ; 3,25 – 3,35 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 183 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 3,0 – 3,2 (m, 2H) ; 3,35 – 3,5 (m, 4H) ; 3,6 – 3,75 (m, 2H) ; 5,5 (s, 2H) ; 6,9 – 7,05 (m, 3H) ; 7,2 – 7,35 (m, 5H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 184 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,4 (m, 2H) ; 3 (m, 2H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,3 (m, 8H) ; 7,7 (m, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 185 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,2 – 2,65 (m, 2H) ; 3,2 – 3,9 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 5,8 – 5,9 (m, 1H) ; 5,9 – 6,0 (m, 1H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 186 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 4,3 (s, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 5,95 (s, 2H) ; 7,25 – 7,4 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- Composé 187 :

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 1H) ; 2,3 – 2,4 (m, 1H) ; 3,2 – 3,6 (m, 5H) ; 4,6 – 4,7 (m, 1H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,3 (m, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,3 (d, 2H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 188 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 3,05 (s, 3H) ; 3,9 – 4,0 (m, 1H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,15 – 7,25 (m, 3H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,4 (s, 1H)

5 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 189 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (m, 2H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,5 (m, 1H)

10 Solvant : DMSO

**- Composé 190 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,75 – 1,95 (m, 8H) ; 2,45 (s, 3H) ; 3,35 – 3,45 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,45 (dd, 1H) ; 7,7 (dd, 2H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

15 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 191 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,2 – 7,55 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8 (s, 1H) ; 8,15 (d, 1H)

20 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 192 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,45 (s, 3H) ; 2,9 (s, 6H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,3 (m, 3H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,7 (d, 2H) ; 8,2 (d, 2H)

25 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 193 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,5 (s, 3H) ; 2,8 – 3,05 (m, 4H) ; 3,35 – 3,75 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7,15 – 7,4 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 2H) ; 8,1 – 8,25 (m, 2H)

30 Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 194 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 – 1,95 (m, 8H) ; 2,55 (s, 3H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,25 – 7,35 (m, 4H) ; 7,7 (m, 2H) ; 8,25 (m, 2H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Composé 195 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,8 – 1,95 (m, 8H) ; 3,35 – 3,40 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,25 – 7,35 (m, 4H) ; 7,7 (dd, 2H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Composé 196 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,9 (s, 3H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,25 – 7,35 (m, 3H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 8,2 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 197 :**

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 2,4 (m, 4H) ; 3,2 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H) ; 7,1 – 7,25 (m, 3H) ; 7,35 (m, 2H) ; 8,25 (m, 2H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**- Composé 198 :**

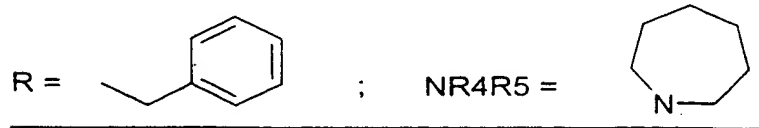
R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (s, 4H +  $\text{H}_2\text{O}$ ) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,5 (m, 2H) ; 8,55 (d, 1H) ; 8,75 (d, 1H) ; 8,9 (s, 1H)

Solvant : DMSO

25

**Exemple 199 :** 1-Azepanyl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

(I) ;  $\text{X1} = 7\text{-Cl}$  ;  $\text{X2} = \text{H}$



30

Dans un ballon de 50 ml muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on place 0,44 g (1,27 mmol) de 4-benzyl-1,7-dichloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (exemple 254)

en suspension dans 2,5 ml d'hexaméthylèneimine. Sous agitation, le mélange est chauffé au reflux pendant 16 heures. La solution brune obtenue est alors abandonnée à la température ambiante jusqu'à complet refroidissement ; on verse dans un mélange d'eau et de chlorure de méthylène, agite et sépare les 2 phases par décantation. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide pour donner 0,59 g de résidu solide brun.

Celui-ci est chromatographié sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 99,5 / CH<sub>3</sub> OH 0,5.

On obtient, après réunion et évaporation des fractions pures en CCM, 0,46 g du composé de l'exemple 199. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner 0,4 g de cristaux incolores.

Rendement = 77 %

F (Tottoli) = 162°C





CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 98,5 / CH<sub>3</sub> OH 1,5) : R<sub>f</sub> = 0,35





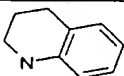
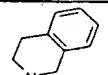
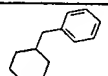
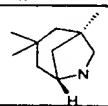



R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 – 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (s, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,25 – 7,5 (m, 5H) ; 8,0 (m, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : DMSO

Les composés (I) des exemples 200 à 214 (tableau 4) sont préparés selon le procédé de l'exemple 199.

TABLEAU 4

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
200	H	CH <sub>3</sub>		40	199 – 203	A
201	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		66	157	A
202	6-Cl	CH <sub>3</sub>		8,5	> 275	A
203	7-Cl	CH <sub>3</sub>		77	145	A

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)	Méthode
204	7-Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		11	98-100	A
205	7-Cl	CH <sub>3</sub>		50	203-205	A
206	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	232	A
207	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	123-125	A
208	7-Cl	CH <sub>3</sub>		15	204	A
209	7-Cl	CH <sub>3</sub>		30	272	A
210	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	180	A
211	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	165	A
212	7-F	CH <sub>3</sub>		13	136	A
213	7-I	CH <sub>3</sub>		47	206	A
214	7-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		34	203	A

**- Composé 200 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,75-1,9 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,6 (s, 3H) ; 7,6 (t, 1H) ; 8 (t, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

5 Solvant : DMSO

**- Composé 201 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,7 - 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,2 - 7,35 (m, 3H) ; 7,45 (d, 2H) ; 7,6 (t, 1H) ; 7,95 (t, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

10 Solvant : DMSO

**- Composé 202 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,5 - 1,8 (m, 8H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,5 (t, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 203 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,7 - 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 204 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,3 (t, 3H) ; 1,7 - 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 4,15 (q, 2H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 205 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2,0 (m, 4H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 206 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 3,1 - 3,35 (m, 4H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,85 (m, 2H) ; 4,0 (m, 2H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 207 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,8 (m, 10H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,75 (s, 3H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 208 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 2H) ; 2,8 - 3,1 (m, 2H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,9 (m, 1H) ; 6,15 (d, 1H) ; 6,75 (t, 1H) ; 6,85 (t, 1H) ; 7,1 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 209 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (m, 1H) ; 3,2 (m, 1H) ; 3,4 (m, 1H) ; 3,6 (m, 1H) ; 3,7 (s, 3H) ; 4,3 (d, 1H) ; 4,45 (d, 1H) ; 7,05 (d, 1H) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

5 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 210 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,4 (m, 2H) ; 1,7 (m, 3H) ; 2,6 (d, 2H) ; 2,9 - 3,15 (m, 2H) ; 3,3-3,5 (m, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 7,0-7,35 (m, 5H) ; 7,7 (d, 1H) ; 8,3 (m, 2H)

10 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 211 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1 (s, 3H) ; 1,1 (s, 3H) ; 1,25-1,4 (m, 5H) ; 1,45 (d, 1H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,9 (d, 1H) ; 2,05 (m, 1H) ; 3,35 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,7 (s, 3H) ; 4 (m, 1H) ; 7,65 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,6 (d, 1H)

15 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 212 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 - 1,8 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H (+H<sub>2</sub>O)) ; 3,5 (s, 3H) ; 7,8 (m, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,4 (m, 1H)

20 Solvant : DMSO

**- Composé 213 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 - 1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 3,7 (s, 3H) ; 8,0 (d, 1H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,65 (s, 1H)

25 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 214 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,7 - 1,85 (m, 8H) ; 3,3 (s, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 3,9 (s, 3H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H)

30 Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**Exemple 215 :** 4-benzyl-7-bromo-1-(N-ethyl, N-methylamino)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

0,3g (0,8 mmol) de 4-benzyl-7-bromo-1-(N-méthylamino)-4H-[1,2,4] triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-one (composé de l'exemple 188) est dissous dans 5ml de DMF. On additionne 0,135g (0,85 mmol) d'iodure de méthyle et 0,13g (0,93 mmol) de carbonate de potassium. Le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant une nuit puis chauffé à 100°C pendant 6 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous vide, le résidu repris par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée par décantation, lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée sous vide. On obtient 0,3g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99 / CH<sub>3</sub>OH 1. Les fractions contenant le produit désiré sont réunies, concentrées sous vide puis le résidu est recristallisé dans du méthanol pour fournir 0,05g de composé de l'exemple 215 pur.

Rendement = 22%

F. (Tottoli) = 148°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 98,5 / CH<sub>3</sub> OH 1,5) : R<sub>f</sub> = 0,45

R.M.N.1H δ (ppm) : 1,25 (t, 3H) ; 2,9 (s, 3H) ; 3,2 – 3,4 (m, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,7 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**Exemple 216** : 4-benzyl-1-(N,N-diethyl)- 7-méthyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

2,3g (5,87 mmol) de 4-benzyl-7-méthyl-1-(thiomorpholin-4-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (composé de l'exemple 193) sont mis en suspension dans 250ml d'éthanol. On additionne une quantité catalytique de Nickel de Raney et chauffe au reflux, sous agitation, pendant 24 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration sur Célite et la solution alcoolique concentrée sous vide : on obtient 1,6g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et gradient de méthanol à partir de 99,5/0,5 pour donner 0,9g de produit pur en CCM. Un échantillon est recristallisé dans l'éthanol pour la détermination des constantes physiques.

Rendement = 42%

F (Tottoli) = 154°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 99 / CH<sub>3</sub> OH 1) : R<sub>f</sub> = 0,35

R.M.N.1H δ (ppm) : 1 - 1,3 (m, 6H) ; 2,4 (s, 3H) ; 2,9 – 3,45 (m, 4H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7,1 – 7,3 (m, 3H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,6 (d, 2H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H)



Solvant :  $\text{CDCl}_3$

**Exemple 217 :** 4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

5

Dans un ballon de 25ml, on place 0,7g (1,8 mmol) de 1-amino-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (composé intermédiaire 10 de l'exemple 271) en suspension dans 5ml d'acide acétique. On ajoute 0,25g (1,9 mmol) de 2,5-dimethoxytetrahydrofuranne puis chauffe le mélange à reflux pendant 1 heure. Après  
10 refroidissement et évaporation de l'acide acétique sous vide, on obtient 0,8g de solide très coloré qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution au mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  (99,4/0,6 puis 99/1). Le solide obtenu à partir des fractions pures est recristallisé dans l'éthanol pour donner 0,45g du composé de l'exemple 217.

Rendement = 55%

15 

F (Tottoli) = 214°C

CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  99 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  1) :  $R_f = 0,5$

R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 5,55 (s, 2H) ; 5,8 (d, 1H) ; 6,5 (s, 2H) ; 6,9 (s, 2H) ; 7,25 – 7,4 (m, 3H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,75 (d, 2H) ; 8,55 (s, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20

**Exemple 218 :** 4-(4-aminobenzyl)-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Dans un ballon de 50ml, on charge 0,45g (0,96 mmol) de 7-bromo-4-(4-nitrobenzyl)-1-  
25 (pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (composé de l'exemple 48) dans 10ml d'éthanol. On ajoute 1,08g (24 mmol) de chlorure stanneux dihydrate puis chauffe à 70°C, sous agitation, pendant 30 minutes. Après refroidissement, le mélange est versé dans de l'eau glacée. On extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle additionné d'un peu de  $\text{CHCl}_3$ , lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, la sèche  
30 sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentre sous vide. Le résidu solide obtenu (0,35g) est lavé au méthanol (50ml) pour donner 0,25g de produit pur en CCM.

Rendement = 83%

F (Tottoli) = 263°C

CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  98 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  2) :  $R_f = 0,25$

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,9 - 2,05 (m, 4H) ; 3,3 - 3,4 (m, 4H) ; 5 (s, 2H) ; 5,1 (s, 2H) ; 6,5 (d, 2H) ; 7,2 (d, 2H) ; 8,1 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,3 (s, 1H)

Solvant : DMSO

- 5 **Exemple 219 :** 4-(benzyl)-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Exemple 219-1/ 4-benzyl-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

- 10 Dans un réacteur équipé d'un système d' agitation, on charge 1,46g (5 mmol) de 4-benzyl-7-hydroxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (intermédiaire obtenu par la méthode de l'exemple 255) dans 15ml de chlorure de méthylène sec. On ajoute 0,95g (5 mmol) de chlorure de tosylé puis coule, sous agitation, en 5 minutes, 1ml (7,5 mmol) de triéthylamine, la réaction étant légèrement exothermique. Après agitation supplémentaire à
- 15 température ambiante pendant 2 heures, la solution organique obtenue est lavée à l'eau et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pour donner, après évaporation du solvant, un résidu amorphe coloré qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution à l'acétate d'éthyle. On obtient 1,9g de produit pur en CCM. Celui-ci sera utilisé tel quel dans l'étape suivante.

- 20 Rendement = 85%

2/ Exemple 219-2/ 4-benzyl-1-bromo-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

- 0,4g de ce composé est obtenu à partir de 0,45g de 4-benzyl-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (exemple 219-1) par la méthode de bromation
- 25 décrite dans l'exemple 256.

Rendement = 76%

- 3/ Exemple 219-3/ 4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulfonyloxy)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one et 4-benzyl-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)- 4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.
- 30

0,83g de dérivé bromé obtenu dans l'exemple 219-2 est traité par la pyrrolidine, dans les conditions de l'exemple 164. Après traitement, on obtient 1,0g de mélange brut de 2 composés majoritaires qui sont séparés par chromatographie sur colonne de silice avec

élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98 / CH<sub>3</sub>OH 2. Les fractions contenant le premier produit pur sont réunies et concentrées pour donner 0,375g de 4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Rendement = 45%

- 5 Les fractions contenant le deuxième produit pur sont réunies et évaporées sous vide pour donner 0,12g de 4-benzyl-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Rendement = 15%

F(Tottoli) = 287°C

- 10 R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,95 (m, 4H) ; 3,3 (m, 4H) ; 7,3 (s, 2H) ; 7,2 – 7, 6 (m, 7H) ; 8,1 (d, 1H) ; 10,2 (s, 1H)

Solvant : DMSO

- Exemple 220** : 4-(4-cyanobenzyl)-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

1/ Exemple 220-1/ 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulfonyloxy)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

- 1,3g de ce composé est obtenu à partir de 2,4g de 4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (exemple 219-3) par la
- 20 méthode de débenzylation décrite dans l'exemple 263.

Rendement = 68%

2/ Exemple 220-2/ 4-(4-cyanobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

- 25 0,48g de ce composé est obtenu à partir de 0,66g de 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (exemple 220-1) par la méthode de N-alkylation décrite dans l'exemple 3.

Rendement = 52%

- 30 3/ Exemple 220-3/ 4-(4-cyanobenzyl)-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

0,3g (0,55 mmol) de 4-(4-cyanobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulfonyloxy-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (décrit dans l'exemple 220-2) est dissous dans 1ml de DMF sec. On additionne 0,27ml de pyrrolidine (2,75 mmol) puis chauffe à 140°C, sous

agitation, pendant 6 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris par un mélange acétate d'éthyle / solution aqueuse N d'acide chlorhydrique. L'insoluble est séparé par filtration, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre et séché sous vide ; on obtient 0,13g de produit brut, qui est cristallisé dans 5 ml d'éthanol, filtré et séché pour donner 0,085g de produit pur.

Rendement = 40%

F(Tottoli) = 305°C

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,35 (s, 2H) ; 7,35 (d, 1H) ; 7,6 – 7,7 (m, 3H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,1 (d, 1H) ; 10,2 (s, 1H)

Solvant : DMSO

**Exemple 221 :** 7-acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

1/ Exemple 221-1/ 7-acetamido-4-benzyl-1-bromo -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

0,45g de ce composé sont obtenus à partir de 0,5g de 7-acetamido-4-benzyl -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one par la méthode de bromation décrite dans l'exemple 256.

Rendement = 72 %

2/ Exemple 221-2/ 7-acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)- 4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

8,7g (21 mmol) de dérivé bromé obtenu dans l'exemple 221-1 sont traités par 3,7 ml (42 mmol) de pyrrolidine et 3,54g (42 mmol) de bicarbonate de sodium dans 80 ml de DMF, dans les conditions de l'exemple 164. Après traitement, on obtient 8,0g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98 / CH<sub>3</sub>OH 2. Les fractions contenant le produit pur sont réunies et concentrées puis le résidu est cristallisé dans l'éthanol pour donner 6,6g de 7-acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Rendement = 78 %

F(Tottoli) = 265°C

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2 – 2,1 (m, 4H) ; 2,25 (s, 3H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 – 7,3 (m, 3H) ; 7,6 (d, 2H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,2 (m, 2H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**Exemple 222** : 7-acetamido-4-[(E)-3-phenylallyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

5 A partir de 1,2g (3,0 mmol) de 7-acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (décrite dans l'exemple 221) débenzylé en 7-acetamido-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one par la méthode au Palladium/C décrite dans l'exemple 257, puis directement traité par 0,59g de bromure de cinnamyle en présence de 0,98g de carbonate de césium, dans 15 ml de DMF, d'après la  
10 méthode décrite dans l'exemple 3, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice et recristallisation dans l'éthanol, 0,4g du composé pur de l'exemple 222.  
Rendement = 31 %.

F (Tottoli) = 248° C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 95 / CH<sub>3</sub> OH 5) : R<sub>f</sub> = 0,30

15 RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

2,0-2,1 (m, 4H) ; 2,25 (s, 3H) ; 3,45 (m, 4H) ; 5 (d, 2H) ; 6,35-6,4 (dt, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ;  
7,15-7,35 (m, 5H) ; 8,1 (s, 1H) ; 8,2-8,3 (m, 2H) ; 8,4 (m, 1H).

20 **Exemple 223** : 7-amino-4-[(E)-3-phenylallyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Dans un ballon de 20 ml, on place 0,2g (0,46 mmol) de 7-acetamido-4-[(E)-3-phenylallyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (décrite dans l'exemple 222) dans 5 ml d'une solution 6N d'acide chlorhydrique et chauffe à reflux, sous agitation,  
25 pendant 15 minutes. Après refroidissement, la solution obtenue est alcalinisée par une solution de soude, extraite 3 fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques jointes sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis évaporées sous vide. Le produit brut (0,12g) est recristallisé dans l'éthanol pour donner 0,08g du composé pur de l'exemple 223.

30 Rendement = 44 %

F(Tottoli) = 199°C





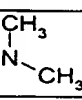





RMN <sup>1</sup>H δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,0 (m, 2H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,5-6,6 (dt, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 7,0-7,3 (m, 3H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 8,1 (m, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H).

Les composés de formule générale (I) des exemples 224 à 233 du tableau 5 sont préparés par la méthode de l'exemple 223.

5

TABLEAU 5

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)
224	7-NH2	C6H5CH2		40	240 (dec)
225	7-NH2	C6H5CH2		60	230
226	7-NH2	4-CNC6H4CH2		67	152
227	7-NH2	(E) (3-pyridyl)-CH=CHCH2		70	201
228	7-NH2	4-CNC6H4CH2		68	163
229	7-NH2	(E) C6H5CH=CHCH2		67	198
230	7-CH3NH	C6H5CH2		58	171
231	7-CH3NH	4-CNC6H4CH2		91	270
232	8-CH3NH	C6H5CH2		76	-
233	7-C2H5NH	C6H5CH2		67	225

**- Composé 224 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 1,8 – 1,9 (m, 8H) ; 3,4 – 3,45 (m, 4H) ; 4 (s, 2H) ; 5,4 (s, 2H) ; 7 (m, 1H) ; 7,25 – 7,35 (m, 3H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,65 – 7,80 (m, 2H) ; 8,15 – 8,2 (m, 1H)

10 Solvant : CDCl3

**- Composé 225 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4 (s, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7 (d, 1H) ; 7,2 – 7,35 (m, 3H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,7 – 7,8 (d, 2H) ; 8 – 8,1 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 226 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2 - 2,1 (m, 4H) ; 3,35 - 3,45 (m, 4H) ; 4,05 (s, 2H) ; 8,5 (s, 2H) ; 7,05  
5 (m, 1H) ; 7,4 - 7,5 (m, 3H) ; 7,8 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 227 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4 (m, 2H) ; 5,1 (d, 2H) ; 6,4 - 6,5 (dt,  
10 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 7,2 - 7,3 (m, 2H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,6 (s, 1H) ; 8,1 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 228 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,8 (s, 6H) ; 5,4 (s, 2H) ; 5,7 (m, 2H) ; 7,10 - 7,15 (m, 1H) ; 7,4 (s,  
15 1H) ; 7,6 (d, 2H) ; 7,8 (d, 2H) ; 8,05 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 229 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 4,95 (d, 2H) ; 5,75 (m, 2H) ; 6,45 - 6,5 (dt, 1H) ; 6,7 -  
20 6,8 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,25 - 7,4 (m, 6H) ; 8,1 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 230 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,4 (m, 4H) ; 4,1 (m, 1H) ; 5,4 (s, 2H) ;  
25 6,95 (d, 1H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,75 (dd, 2H) ; 8,1 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 231 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 2,9 (s, 3H) ; 3,4 (m, 4H) ; 5,5 (s, 2H) ; 7 (m, 1H) ; 7,45  
30 (s, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,8 (m, 2H) ; 8,1 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 232 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,9 - 2 (m, 4H) ; 2,85 (d, 3H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 6,7 (d, 1H) ;  
35 7,2 (q, 1H) ; 7,25 - 7,45 (m, 6H) ; 7,9 (d, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 233 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) : 1,3 (t, 3H) ; 2,1 (m, 4H) ; 3,25 (m, 2H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,9 (m, 1H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7 (m, 1H) ; 7,2 – 7,3 (m, 3H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 8,1 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

5 **Exemple 234** : 4-benzyl-7-(N-isopropylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one

Dans un ballon de 20 ml, on place 0,31g (0,86 mmol) de 7-amino-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (décrite dans l'exemple 225) en suspension dans 10 ml de chlorure de méthylène. On additionne 0,14 ml (1,9 mmol) d'acétone, 0,115 ml (1,9 mmol) d'acide acétique pur puis 0,546g (2,6 mmol) de triacétoxyborohydrure de sodium. Le mélange est agité à température ambiante, sous atmosphère d'azote, pendant 48 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu repris par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution de bicarbonate de sodium, puis une solution saturée de NaCl. Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et élimination du solvant sous vide, on obtient 0,3g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 98 / CH<sub>3</sub>OH 2, pour donner 0,2g de composé de l'exemple 234 pur en CCM.

Rendement = 58%

F(Tottoli) = 208°C [EtOH]

20 R.M.N.<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm) : 1,2 (m, 6H) ; 2,05 (m, 4H) ; 3,4 (m, 4H) ; 3,7 - 3,85 (m, 2H) ; 5,5 (s, 2H) ; 6,9 (m, 1H) ; 7,2 – 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,7 (m, 2H) ; 8,1 (m, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**Exemple 235**: 4-benzyl-7-methylsulfonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one et **exemple 247** : 4-benzyl-7-(N,N-dimethylsulfonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Dans un ballon de 20 ml, on place 0,55g (1,5 mmol) de 7-amino-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (décrite dans l'exemple 225) en suspension dans 10 ml de chlorure de méthylène. On additionne 0,42 ml (3,0 mmol) de triéthylamine puis 0,24 ml (3,0 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle. La solution obtenue est agitée à température ambiante solution pendant 24 heures. Après refroidissement, la solution obtenue est lavée à l'eau, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis évaporée sous vide. Le mélange brut des 2 composés obtenus (0,85g) est chromatographié sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99 / CH<sub>3</sub>OH 1 / NH<sub>4</sub>OH 0,1. Les fractions



contenant le premier produit par ordre d'élution sont réunies et évaporées sous vide pour donner 0,65g de 4-benzyl-7-(N,N-dimethylsulfonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

F (Tottoli) = 221°C

5 R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) DMSO : 2,2 – 2,3 (m, 4H) ; 2,9 (s, 3H) ; 3,15 (m, 4H) ; 5,15 (s, 2H) ; 7,1 – 7,2 (m, 3H) ; 7,25 (m, 2H) ; 7,5 – 7,6 (d, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,05 – 8,1 (d, 1H) ; 10,05 (s, 1H)

Les fractions contenant le deuxième produit par ordre d'élution sont traitées d'une façon  
10 similaire pour fournir 0,15g de 4-benzyl-7-methylsulfonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Rendement = 23%

F(Tottoli) = 283°C [EtOH]

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) DMSO : 2 (m, 4H) ; 3,45 (m, 4H) ; 3,5 (s, 3H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,3 (m,  
15 3H) ; 7,7 (m, 3H) ; 6,35 (m, 2H)

**Exemple 236 :** 7-(N,N-dimethylamino)-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Dans un ballon, on place 0,75g (2,05 mmol) de 7-amino-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-  
20 [1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (décrite dans l'exemple 225) en suspension dans 0,8 ml d'acide formique et 0,8 ml de formol. Sous agitation, le mélange est chauffé à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement, la solution obtenue est versée dans de l'eau glacée, la suspension extraite plusieurs fois à l'acétate d'éthyle ; les phases organiques jointes sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur  
25 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous vide.

Le produit brut obtenu (0,8g) est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution au mélange chlorure de méthylène 98 / méthanol 2. On obtient 0,23g de produit de l'exemple 236 pur en CCM.

Rendement = 29%

30 F (Tottoli) = 194°C [EtOH]

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 97 / CH<sub>3</sub> OH 3) : R<sub>f</sub> = 0,65

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,1 (m, 4H) ; 3,05 (s, 6H) ; 3,45 (m, 4H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 8,1 (d, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**Exemple 237 :** 4-benzyl-7-cyano-1-(N,N-diméthylamino)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Dans un ballon de 500 ml muni d'un système d'agitation, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'azote, on introduit 10,8g (27,1 mmol) de 4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (exemple 164) dans 100ml de N-méthylpyrrolidinone (NMP). On ajoute 4,4g (49 mmol) de cyanure cuivreux puis chauffe le mélange, sous agitation et sous azote pendant 12 heures. Le solvant est éliminé par évaporation sous vide ; le résidu est agité dans 1 mélange de chlorure de méthylène et de solution d'ammoniaque 2N, l'insoluble éliminé par filtration puis les phases séparées par décantation. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporée pour donner 24,0g de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution au mélange acétate d'éthyle 65 / cyclohexane 35. Les fractions pures en CCM sont réunies et évaporées sous vide : on obtient 8,4g du composé de l'exemple 237.

Rendement = 90%.

F (Tottoli) = 212-214°C

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,5 (m, 2H) ; 8,4 (m, 1H) ; 8,5 (m, 1H) ; 8,6 (m, 1H)

Solvant : DMSO

**Exemple 238 :** 4-benzyl-7-carboxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

Dans un ballon de 250ml, on place 5,0 g (13,5 mmol) de 4-benzyl-7-cyano-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one en suspension dans 100ml d'une solution 16 N d'acide chlorhydrique puis chauffe à reflux, sous agitation, pendant 3 heures.

Après refroidissement, le précipité est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau, séché et purifié par chromatographie sur colonne de silice, avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 97 / CH<sub>3</sub>OH 3, pour donner 2,3g de composé de l'exemple 238, pur en CCM.

Rendement = 44%

F(Tottoli) = 335-337°C

R.M.N. <sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,9 (s, 4H) ; 3,4 (s, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,4 (m, 2H) ; 8,2 (m, 1H) ; 8,4 (m, 1H) ; 8,7 (s, 1H)

Solvant : DMSO

**Exemple 239 :** 7-bromo-4-[(4-methoxycarbonylmethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

0,8g (1,65 mmol) de 7-bromo-4-[(4-carboxymethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (exemple 56) et 0,25g de carbonate de potassium sont mis en suspension dans 10 ml de DMF. On ajoute 0,26g (1,82 mmol) d'iodure de méthyle puis chauffe à 80°C, sous agitation, pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est repris par de l'eau, laquelle est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle ; les phases organiques jointes sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé sous vide pour fournir 0,7g de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99 / CH<sub>3</sub>OH 1. On obtient 0,5g de produit pur en CCM.

Rendement = 61 %

F(Totoli) = 161-162°C [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH]

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2 - 2,1 (m, 4H) ; 3,35 - 3,45 (m, 4H) ; 3,6 (s, 2H) ; 3,7 (s, 3H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,2 (d, 2H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**Exemple 240 :** 7-bromo-4-[(4-(N-methylcarbamoyl)methyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

240-1/ 7-bromo-4-[(4-chloroformylmethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

0,85g (1,76 mmol) de 7-bromo-4-[(4-carboxymethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one (exemple XX) est placé dans 85 ml de chloroforme sec. Sous courant d'azote, on agite puis additionne 0,42g (3,52 mmol) de chlorure de thionyle en maintenant la température inférieure à +5°C. Après 1h30, la réaction est pratiquement complète et le chlorure d'acide a tendance à précipiter sous forme de cristaux. Cette solution sera utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

240-2/ 7-bromo-4-[(4-(N-methylcarbamoyl)methyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl) -4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one.

A une solution refroidie à 0°C de 0,6g (8,8 mmol) de chlorhydrate de méthylamine et 1,06g de triéthylamine dans 85 ml d'acétone, on additionne lentement la solution obtenue dans l'exemple 240-1 en maintenant la température < +5°C. L'agitation est ensuite

maintenue à 0°C pendant 15 minutes puis la solution obtenue est concentrée sous vide. On dissout le résidu dans du chlorure de méthylène, lave la phase organique 2 fois à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, évapore le solvant sous vide et récupère ainsi 1,0g de produit brut. Celui-ci est chromatographié sur colonne de silice avec élution au mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 96 / CH<sub>3</sub>OH 4 pour donner 0,4g qui est recristallisé dans l'éthanol. On obtient, après séchage, 0,27g de composé pur.

Rendement = 31 %

F (Tottoli) = 240°C




CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 92 / CH<sub>3</sub> OH 8) : R<sub>f</sub> = 0,5

10 R.M.N.1H δ (ppm) : 1,95 - 2,1 (m, 4H) ; 2,7 (d, 3H) ; 3,35 - 3,45 (m, 4H) ; 3,5 (s, 2H) ; 5,3 - 5,5 (m, 3H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,9 (d, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

15 Les composés (I) des exemples 241 à 243 (tableau 6) sont préparés selon le procédé de l'exemple 240.

TABLEAU 6

N° Composé	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Rdt (%)	PF (°C)
241	4-(NH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		38	268
242	4-(Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		74	202
243	4-(HONHCOCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		47	229

20 - **Composé 241 :**

R.M.N.1H δ (ppm) : 2,7 (s, 6H) ; 3,2 (s, 2H) ; 5,1 (s, 2H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,05 (d, 2H) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,95 (m, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,15 (s, 1H)

Solvant : DMSO

**- Composé 242 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 2 - 2,15 (m, 4H) ; 2,9 (s, 3H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,35 - 3,45 (m, 4H) ; 3,7 (s, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H)

Solvant : CDCl<sub>3</sub>

**- Composé 243 :**

R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,95 - 2,1 (m, 4H) ; 3,3 (s, 2H) ; 3,3 - 3,4 (m, 4H) ; 5,3 (s, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H)

Solvant : DMSO

**Exemple 244** : 7-méthyl-4-(4-cyanobenzyl-1-(N,N-diméthylamino)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-thione.

244-1/ 7-méthyl-1-(N,N-diméthylamino)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-thione.

Dans un ballon tricol équipé d'un système d'agitation, d'un réfrigérant et d'un système d'introduction d'azote, on place 1,0g (4,1 mmol) de 7-méthyl-1-(N,N-diméthylamino)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-one dans 70 ml de toluène et ajoute en une fois 3,3g (8,2 mmol) de réactif de Lawesson. Sous agitation, le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, on additionne 30 ml d'une solution 5% d'acide chlorhydrique puis verse dans 250 ml de méthanol en agitant. On ajoute 250 ml de cyclohexane et élimine l'insoluble par filtration. La phase méthanolique acide est séparée par décantation, concentrée sous vide et le résidu est repris par de la glace et y est trituré plusieurs fois. L'insoluble récupéré sous forme de laque est dissous dans 10 ml d'isopropanol ; à partir de la solution obtenue, agitée pendant 30 minutes, les cristaux jaune qui ont précipité sont filtrés, lavés à l'isopropanol puis à l'éther et séchés sous vide. On obtient 0,98g de produit qui sera utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Rendement = 80 %

244-2/ 4-(4-cyanobenzyl)-1-(N,N-diméthylamino)-7-méthyl-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-thione.

A partir de 0,5g (1,93 mmol) de 7-méthyl-1-(N,N-diméthylamino)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-thione (exemple 244-2), en utilisant la méthode B décrite à l'exemple 3, on obtient, après recristallisation dans l'éthanol, 0,29g de composé de l'exemple 244.

Rendement = 40 %



F(Tottoli) = 236°C

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2.9(s,6H) ; 3.7(s,2H) ; 5.45(s,2H) ; 7.25(m,2H) ; 7.7(m,2H) ; 7.85(m,1H) ; 8.2(d,1H) ; 8.5(s,1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

- 5 Les composés (I) des exemples 245 à 246 (tableau 7) sont préparés selon le procédé de l'exemple 244.

TABLEAU 7

N° Composé	X1	R	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)
245	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		13	276
246	7-CH <sub>3</sub>	(E) (pyridin-3-yl)-CH=CHCH <sub>2</sub>		26	133

10 - **Composé 245 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2,9 (s, 6H) ; 4,7 (s, 2H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,75 (d, 2H) ; 8,1 (m, 2H) ; 8,4 (d, 1H)

Solvant : DMSO

15 - **Composé 246 :**

R.M.N.1H  $\delta$  (ppm) : 2,5 (s, 3H) ; 3,0 (s, 6H) ; 4,25 (d, 2H) ; 6,45 (dt, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,6 (d, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,4 (m, 2H) ; 8,6 (bs, 1H)

Solvant :  $\text{CDCl}_3$

20 **B. Composés intermédiaires**

Des réalisations particulièrement préférées des composés intermédiaires de la présente invention peuvent être préparées selon les exemples qui suivent. La personne versée dans l'art pourra cependant facilement modifier les modes opératoires décrits ci-dessous en fonction de l'intermédiaire désiré.

Exemple 250Intermédiaire 1 :

1,2,3,4-tétrahydro-3-benzyl-6-bromo-4-oxo-2-thia-quinazoline à partir de l'acide 5-bromo  
5 anthranilique.

Dans un réacteur muni d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome sont placés 150 g (694 mmol) d'acide 5-bromo-2-amino-benzoïque en suspension dans 1,5 l d'acide acétique.

10 Sous agitation, le mélange est chauffé à reflux, puis 92 ml (103 g ; 694 mmol) d'isothiocyanate de benzyle sont additionnés lentement et régulièrement par l'ampoule à brome.

Après fin de l'addition, l'agitation et le chauffage à reflux sont maintenus pendant 6 heures ; durant cette période, la solubilisation se fait progressivement.

15 Après refroidissement, jusqu'à température ambiante le solide qui a précipité est filtré et lavé à l'acide acétique.

Le produit obtenu est séché sous vide, à 60° C, pour donner 125,2 g du composé attendu, pur en CCM (solvant d'élution : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99,2 / CH<sub>3</sub>OH 0,8 ; R<sub>f</sub> = 0,9)

Rendement = 52 %

20 Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont compatibles avec la structure attendue.

Exemple 251Intermédiaire 2 :

3, 4-Dihydro-3-benzyl-6-bromo-2-hydrazino-quinazolin-4-one.

25

Dans un réacteur muni d'une agitation et d'un réfrigérant sont placés 125,2 g (360 mmol) de 1,2,3,4-tétrahydro-3-benzyl-6-bromo-4-oxo-2-thia-quinazoline (Intermédiaire 1) en suspension dans 3,5 l d'éthanol.

Sous agitation, on additionne 167,6 g (3.348 mmol) d'hydrate d'hydrazine.

30 La suspension obtenue est chauffée à reflux pendant 18 heures, pendant lesquelles le passage en solution se fait progressivement.

Après refroidissement à la température ambiante, la moitié environ du solvant est évaporée sous vide et la solution résiduelle obtenue est abandonnée dans un bain de glace pendant 1 heure.

Après filtration du précipité, lavage à l'éthanol froid puis séchage sous vide à 60° C, on obtient 89,7 g du composé attendu, pur en CCM (solvant d'élution : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99 / CH<sub>3</sub>OH 1 ; R<sub>f</sub> = 0.1)

Rendement = 72 %

5 les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont compatibles avec la structure attendue.

#### Exemple 252

##### Intermédiaire 3 :

4-benzyl-7-chloro-1-mercapto-4H-[1,2,4] triazolo [4, 3-a] quinazoline -5-one

10

Dans un réacteur muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on met 47,7 g (158 mmol) de 3,4-dihydro-3-benzyl-6-chloro-2-hydrazino-quinazolin-4-one (préparée de façon similaire à l'intermédiaire 2) en solution dans 600 ml de pyridine.

On additionne alors 25,3 g (158 mmol) de xanthogénate de potassium par fractions, la  
15 solution obtenue est chauffée à reflux pendant 7 heures, sous agitation, au cours desquelles un solide précipite progressivement.

Après repos à température ambiante pendant une nuit, le précipité est séparé par filtration puis redissous dans 1,5 litre d'eau.

La solution obtenue est neutralisée par de l'acide acétique, puis le précipité formé est filtré,  
20 lavé à l'eau jusqu'à pH neutre et séché.

On obtient 54,0 g de produit brut qui sera utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Rendement ≈ 100 %

#### 25 Exemple 253

##### Intermédiaire 4 :

4-benzyl-7-chloro-1-méthylthio-4H-[1,2,4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

Dans un réacteur muni d'une agitation et d'une ampoule à brome, on place une solution de  
30 6,72g de soude dans 1200 ml d'eau puis additionne 57,0 g (166 mmol) de 4-benzyl-7-chloro-1-mercapto-triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one (Intermédiaire 3).

Sous agitation, on additionne 15,74 ml (166 mmol) de sulfate de diméthyle, à température ambiante, sur une période de 30 minutes. L'agitation est maintenue pendant 7 heures.



Après abandon à température ambiante pendant une nuit, le précipité est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide.

On obtient 51,2 g de solide brut qui est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

Rendement = 100%

5

#### Exemple 254

**Intermédiaire 5**: 4-benzyl-1,7-dichloro-4H-[1,2,4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

Dans un réacteur muni d'une agitation, d'un tube plongeant et d'un réfrigérant, on place 51,0 g (143 mmol) de 4-benzyl-7-chloro-1-méthylthio-triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one (Intermédiaire 4) dans un mélange de 1,5 l de chloroforme et 0,9 l d'eau.

Sous agitation, on refroidit à 0° C, puis fait passer un courant de chlore, en maintenant la température inférieure à 10° C, pendant 2 heures.

On interrompt alors l'arrivée de chlore, laisse le mélange revenir à la température ambiante puis maintient l'agitation pendant 2 heures.

15 Les 2 phases sont séparées par décantation, la phase chloroformique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous vide.

On obtient 50,9 g de résidu solide brut. Celui-ci est mis en suspension dans 400 ml d'éthanol et le mélange hétérogène est agité pendant 30 minutes. L'insoluble est filtré, lavé à l'éthanol et séché à 50° C sous vide pour donner 46,5 g du composé attendu, pur en CCM

20 (solvant d'élution : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99 / CH<sub>3</sub>OH 1 ; R<sub>f</sub> = 0,50)

Rendement = 94 %

Les spectres RMN du proton et du <sup>13</sup>C sont compatibles avec la structure attendue.

25

#### Exemple 255

**Intermédiaire 6**: 4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

30 Dans un réacteur de 6 litres, muni d'une agitation, on place 89,7 g (260 mmol) de 3,4-dihydro-3-benzyl-6-bromo-2-hydrazino-quinazolin-4-one (Intermédiaire 2) en suspension dans 2,9 l de chloroforme sec.

On agite, refroidit la suspension à 0° C au moyen d'un bain de glace, puis additionne 216 ml (192,5 g ; 1.299 mmol) d'orthoformiate de triéthyle, ce qui entraîne une légère augmentation de température (jusqu'à 6° C).

En maintenant la température en dessous de 5° C, on ajoute en une coulée 8,2 ml d'acide sulfurique concentré. On agite ensuite pendant 15 mn à température < 5° C, puis ôte le bain de glace ; l'agitation est maintenue pendant 4 heures supplémentaires pendant lesquelles un solide précipite progressivement.

On additionne 1,5 l d'eau et 0,7 l de chloroforme, agite jusqu'à complète répartition entre les 2 phases puis neutralise la phase aqueuse à pH 7 par du bicarbonate de sodium.

10 La phase organique est décantée, lavée avec une solution saturée en NaCl, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporée sous vide pour donner 91,3 g du composé attendu, pur en CCM (solvant d'élution : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 97 / CH<sub>3</sub>OH 3 / NH<sub>4</sub>OH 0,3 ; R<sub>f</sub> = 0,5).

Rendement = 99 %

PF (Tottoli) = 237° C

15 Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont compatibles avec la structure attendue.

#### Exemple 256

#### Intermédiaire 7 :

4-benzyl-1, 7-dibromo-4H-[1,2,4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-one.

20

Dans un réacteur de 3 litres équipé d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on place 35 g (98,5 mmol) de 4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]quinazoline-5-one (Intermédiaire 6) en suspension dans 630 ml de chloroforme et 11 ml de pyridine.

25 Sous agitation, 16,4 ml (320 mmol) de brome sont ensuite additionnés à température ambiante, sur une période de 30 minutes.

Après fin de l'addition, l'agitation à température ambiante est maintenue pendant 1 heure ; le milieu réactionnel est alors partagé entre 1 l d'eau et 1,5 l de chloroforme et le mélange hétérogène agité pendant 15 mn.

30 L'insoluble est essoré, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre puis trituré dans l'éthanol.

Après séchage sous vide, à 50 ° C, on obtient une première fraction de 8,2 g du composé attendu pur en CCM (solvant d'élution : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 99 / CH<sub>3</sub>OH 1 ; R<sub>f</sub> = 0,6).

Après séparation de la phase chloroformique, lavage avec une solution de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau, séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), évaporation du solvat sous vide puis

trituration du résidu dans de l'éthanol, filtration et séchage du solide, à 50° C, on obtient 33,1 g d'une seconde fraction du composé attendu, équivalent en CCM à la fraction précédente.

Rendement total (des 2 fractions) = 96%

- 5 Le spectre RMN  $^1\text{H}$  est compatible avec la structure attendue.

#### Exemple 257

**Intermédiaire 8** : 1-Azepanyl-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one

- 10 Dans un ballon de 150 ml muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on dissout 1,0 g (2,68 mmol) de 1-Azepanyl-4-benzyl-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one dans 60 ml de tétrahydrofurane.

On additionne 2,0 g de formiate d'ammonium puis 1,5 g de palladium activé à 10 % sur charbon.

- 15 Le mélange est agité et chauffé au reflux du solvant pendant 5 heures.

Après refroidissement, la suspension est filtrée puis le solvant évaporé sous vide pour donner 0,55 g de solide résiduel.

Celui-ci est chromatographié sur colonne de silice avec élution au mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  97 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  3 ; les fractions pures en CCM sont regroupées et concentrées sous vide pour

- 20 fournir 0,42 g de résidu solide.

Rendement = 55%

F (Tottoli) = 222 – 224°C







CCM ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 /  $\text{CH}_3\text{OH}$  5) :  $R_f$  = 0,4

- 25 R.M.N.  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) : 1,65-1,85 (m, 8H) ; 3,25 (m, 4H) ; 7,5 (t, 1H) ; 7,9 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 12,6 (m, 1H)

Solvant : DMSO

Les composés (I ; R = H) des exemples 258 à 262 (tableau 8) sont préparés selon le procédé de l'exemple 257.

TABLEAU 8

N° Composé	X1	NR4R5	Rdt (%)	PF (°C)
258	7-Br		96	>290
259	8-CH <sub>3</sub>		64	-
260	8- 		75	-
261	7-Br		89	>300
262	7-Br		90,5	>300

## Exemple 263

5 **Intermédiaire 9**: 1-Azepanyl-7-chloro-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one

10,0 g de 1-Azepanyl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (24,5mmol) puis 19,6 g (147 mmol) de chlorure d'aluminium sec sont placés en suspension dans 200 ml de benzène anhydre.

10 La suspension est agitée et chauffée à 50° C, à l'abri de l'humidité.

Après 1 heure 30, on laisse refroidir, additionne de la glace au mélange réactionnel puis agite vigoureusement le mélange pendant 30 minutes.

Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et séché à 50°C pour donner 7,5 g de solide pur en CCM.








15 Rendement = 96 %

F (Tottoli) : >300°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 95 / CH<sub>3</sub> OH 5) : R<sub>f</sub> = 0,35

20 R.M.N.<sup>1</sup>H δ (ppm) : 1,65-1,9 (m, 8H) ; 3,3 (m, 4H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 12,8 (m, 1H)

TABLEAU 9

N° Composé	X1	NR4R5	PF (°C)
264	H		283
265	7-CH3		298
266	7-CH3		>300
267	7-CH3		-
268	7-OH		295
269	7-CN		>300
270	7-CN		-

## Exemple 271

5 **Intermédiaire 10**: 1-amino-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one

Dans un réacteur de 500ml muni d'un système d'agitation, d'un réfrigérant équipé d'une garde à potasse, d'un thermomètre plongeant et d'une arrivée d'azote, on place 5,0g (14,5 mmol) de 3, 4-dihydro-3-benzyl-6-bromo-2-hydrazino-quinazolin-4-one (préparé suivant l'exemple XX) en suspension dans 150 ml de méthanol sec. On additionne 1,62g (15,3 mmol) de bromure de cyanogène et agite le mélange hétérogène pendant 1 heure à température ambiante, puis à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH 8. Le solide insoluble est filtré, lavé plusieurs fois avec de l'eau et séché sous vide pour donner 4,9g de produit brut.

15

Celui-ci est trituré dans 100 ml de méthanol, la fraction insoluble est séparée par filtration, lavée au méthanol et séchée sous vide. On obtient 4,6g de produit pur en CCM. Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont compatibles avec la structure attendue.

Rendement = 86,5 %

F (Tottoli) = 287°C

CCM (CH<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub> 95 / CH<sub>3</sub> OH 5) : R<sub>f</sub> = 0,5

5

### Evaluation de l'activité *in vitro* des composés préférés de l'invention

#### **Inhibition de la phosphodiesterase**

- 10 La capacité des composés de formule (I) de l'invention à inhiber les phosphodiesterases des nucléotides cycliques est évaluée par la mesure de leur CI<sub>50</sub> (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité enzymatique).

Les phosphodiesterases de type 4 sont obtenus à partir d'une préparation cytosolique extraite d'une lignée cellulaire d'origine humaine U937 selon la méthode adaptée de T.J.

- 15 Torphy et al., 1992, J.Pharm.Exp. Ther. 263 : 1195-1205

Les autres types de phosphodiesterases sont obtenus lors d'une purification partielle par FPLC sur colonne Mono Q (anion exchange column ) selon une méthode adaptée de Lavan B. E., Lakey T., Houslay M. D. Biochemical Pharmacology, 1989, 38(22), 4123-4136., et de Silver P.J et al., 1988, Eur.J. Pharmacol. 150 : 85-94, soit , à partir de lignées  
20 cellulaires d'origine humaine pour PDE 1 (lignée monocyttaire TPH1) et PDE5 (lignée issue d'un adénocarcinome MCF7) , soit à partir d'aorte de chien pour PDE 3, soit, pour la PDE3A humaine, à partir d'un clonage de gènes dans des cellules d'insectes SF21 dans baculovirus, selon la méthode adaptée de Luckow, V. A. and al., 1991 in Recombinant DNA Technology&Applications.,eds. Prokop, Bajpai,R.K.&Ho,C.S., pp97-152.

- 25 La mesure de l'activité enzymatique des différents types de PDE, et en particulier des PDE 4, est faite selon une méthode adaptée de W.J. Thompson et al. 1979, Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 10 : 69-92, ed. G. Brooker et al. Raven Press, NY.

Pour la détermination de la CI<sub>50</sub>, l'activité enzymatique est mesurée en présence de l'inhibiteur dans une gamme de concentrations de 0,1 à 100µM.

- 30 Le tableau suivant illustre l'activité inhibitrice de PDE4 sur une préparation d'enzyme obtenue à partir de la lignée U937.

N° Composé	IC <sub>50</sub> (μM)	N° composé	IC <sub>50</sub> (μM)	N° composé	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0,054	59	0,090	190	0,19
3	0,079	60	0,050	218	0,048
11	0,080	61	0,011	223	0,012
13	0,060	62	0,053	224	0,075
20	0,04	75	0,078	227	0,028
22	0,41	76	0,070	229	0,080
32	0,053	78	0,038	230	0,002
34	0,056	79	0,14	231	0,00027
35	0,020	80	0,073	233	0,18
37	0,015	81	0,016	234	2,69
40	0,014	83	0,012	239	0,005
41	0,018	85	0,041	240	0,013
42	0,024	89	0,027	242	0,011
43	0,030	92	0,030	243	0,028
44	0,090	94	0,029	246	0,041
46	0,090	96	0,058		
47	0,050	98	0,029		
48	0,025	102	0,060		
49	0,080	103	0,039		
50	0,035	104	0,077		
51	0,027	164	0,090		
52	0,030	186	0,090		
57	0,014	189	0,078		

L'examen des résultats du tableau ci-dessus montre que les produits préférés de l'invention testés dans l'essai inhibent l'enzyme PDE4 in vitro de manière efficace.

#### Inhibition de la production du TNF $\alpha$ par des leucocytes humains stimulés par du lipopolysaccharide

5

Ce test a pour but d'évaluer la capacité des composés de l'invention à inhiber la production de TNF $\alpha$  (tumor necrosis- $\alpha$ ) par des leucocytes humains en présence d'une haute

concentration de sérum humain (75%). En effet, il est apparu que nombre de composés ayant la capacité d'inhiber la phosphodiesterase 4 dans des tests enzymatiques ou cellulaires ne présentent plus cette capacité lorsque le test est effectué dans du sang humain. Le test décrit ici est basé sur l'utilisation de leucocytes humains cultivés dans 75% de sérum humain. Il a  
5 été préalablement documenté que ces conditions miment la situation observée lorsque le dosage du TNF $\alpha$  est effectué dans du sang humain.

Les composés à tester sont dissous à 20 mM (parfois 6 mM) dans du DMSO. 100  $\mu$ l de DMSO sont distribués dans 7 puits d'une microplaque à 96 puits (puits B à H). 150  $\mu$ l de la  
10 solution de composés sont distribués dans les puits de la ligne A. 50  $\mu$ l sont alors séquentiellement transférés 7 fois. 20  $\mu$ l de ces dilutions sérielles de composés sont transférés séquentiellement deux fois dans des puits contenant 180  $\mu$ l de RPMI 1640 (Gibco). 50  $\mu$ l de ces dilutions sont alors transférés dans des puits où seront ajoutées les cellules.  
15 Chaque test comprend une série de huit puits sans LPS (100% d'inhibition), huit puits avec LPS (0% d'inhibition) et une série de dilutions de Rolipram afin de pouvoir comparer les tests entre eux et ainsi évaluer leur variabilité.

Une ampoule de leucocytes est décongelée au bain-marie (37°C), son contenu est transféré  
20 dans un tube de 15 ml contenant 10 ml de RPMI additionné de 5% de sérum humain (RPMI-5% HS). Les cellules sont sédimentées (800 g, 6 minutes, 4°C), reprises dans 10 ml du même milieu et comptées par dilution dans une solution de Bleu de Trypan. Après centrifugation (800 g, 6 minutes, 4°C), les cellules sont reprises à  $2 \times 10^6$ /ml dans du sérum humain.

25 A 50  $\mu$ l des différentes dilutions de composés, 100  $\mu$ l de cellules sont ajoutés. Les plaques sont alors incubées 30 minutes à 37°C, puis 50  $\mu$ l d'une solution 4  $\mu$ g/ml de LPS préparée dans du sérum humain sont ajoutés. Les plaques sont incubées pendant la nuit à 37°C.  
Après incubation de 15-18 heures, 90  $\mu$ l de surnageant de culture sont prélevés et transférés dans des puits de microplaque à fonds ronds. La présence de TNF $\alpha$  est alors  
30 évaluée par ELISA (Pharmingen) en utilisant 50  $\mu$ l de surnageant. Le protocole décrit par le fabricant est strictement appliqué.

Les résultats obtenus pour certains des composés préférés de la présente invention sont illustrés dans le tableau suivant.



Composé	Inhibition (leucocytes humains) IC <sub>50</sub> µM
3	3,4
104	8,1
94	6,3
101	8,6
85	6,8
98	-
79	5,2
91	-
93	4,3
103	10,7
46	-
35	-

## 5 Evaluation de l'activité *in vivo* des composés de l'invention

### Modèle TNF $\alpha$ *in vivo* chez le rat Wistar

- 10 Le TNF $\alpha$  est une cytokine jouant un rôle central dans les mécanismes de l'inflammation. Sa production peut être induite par une injection de lipopolysaccharide (LPS). Il a été montré que l'augmentation d'AMPc intracellulaire, produite notamment par les inhibiteurs de PDE4, diminue la production de TNF $\alpha$  dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. Il s'agit donc ici, de quantifier *in vivo*, le potentiel anti-inflammatoire des composés de l'invention,
- 15 administrés par voie orale (p.o.) en mesurant l'inhibition de la production de TNF $\alpha$  dans le plasma de rats, ceux-ci ayant reçu une injection intrapéritonéale (i.p.) de lipopolysaccharide (LPS). Le traitement par les composés de l'invention ou le véhicule

sont administrés par voie orale à des rats mâles Wistar, 30 min. avant l'injection de LPS. Les rats sont sacrifiés 90 min. après la stimulation par le LPS, le sang est recueilli sur EDTA et la concentration en  $\text{TNF}\alpha$  est mesurée dans chaque échantillon de plasma. Les résultats obtenus sur certains des composés de la présente invention sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Composé	% Inhibition à 10 mg/kg
3	- 98 %
104	- 94 %
94	- 87 %
101	- 80 %
85	- 77 %
98	- 75 %
79	- 72 %
91	- 70 %
93	- 67 %
103	- 64 %
46	- 58 %
35	- 51 %

#### 10 Références

- Chen, Y. L., Le Vraux, V., Giroud, J. P. and Chauvelot-Moachon L. (1994). Anti-tumor necrosis factor properties of non-peptide drugs in acute-phase responses. Eur. J. Pharmacol., 271 (2-3), 319-27.
- Prabhakar, U., Lipshutz, D., O'Leary Barthus, J., Slivjak, J., Smith III E. F., Lee, J. C. and Esser K. M. (1994). Characterization of cAMP-dependent inhibition of LPS-induced  $\text{TNF}\alpha$  production by rolipram, a specific phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitor. Int. J. Immunopharmacol., 16 (10), 805-816.

### Modèle d'éosinophilie chez le rat

Les études conduites à partir de ce modèle expérimental ont pour but d'évaluer l'action inhibitrice des composés de l'invention sur l'afflux de cellules inflammatoires et en particulier d'éosinophiles dans la lumière de l'arbre trachéo-bronchique de rat. Les éosinophiles jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de l'asthme chez l'homme en libérant au niveau du parenchyme pulmonaire des médiateurs proinflammatoires comme les leucotriènes, des protéines et enzymes spécifiques (ECP, EPO, MBP) et des cytokines. Le recrutement massif de ce type cellulaire au niveau des voies aériennes de l'asthmatique conduit à une dégradation progressive du tissu pulmonaire expliquant l'hyperreactivité bronchique, l'aspect chronique de la maladie et les exacerbations en l'absence de traitement. Ce modèle utilise des rats Brown Norway, dont la particularité est de produire, comme chez les patients atopiques, des taux d'immunoglobuline E (IgE) en réponse à une sensibilisation par un antigène. Le protocole utilisé fait intervenir deux sensibilisations à l'ovalbumine à quatorze jours d'intervalle puis un challenge sept jours plus tard avec un aérosol d'ovalbumine. 48 heures après le challenge antigénique, les animaux subissent un lavage bronchoalvéolaire sous anesthésie afin de recueillir l'infiltrat de cellules inflammatoires au niveau des poumons. Ces cellules sont ensuite comptées et différenciées selon des critères morphologiques. Les produits de l'invention sont administrés par voie orale, 1 heure avant le challenge antigénique. La plupart des composés préférés de la présente invention testés dans ce modèle ont également démontré une excellente activité.

### Références

- Corrigan et al. (1992) Immunology today 13 : 501-507  
Elwood et al. (1995) Inflamm Res 44 : 83-86

### Modèle de neutrophilie chez la souris

Les études conduites à partir de ce protocole expérimental ont pour but d'évaluer l'action modulatrice des composés de l'invention sur l'afflux de cellules pro-inflammatoires (phase précoce) dans la lumière de l'arbre trachéo-bronchique de souris. Cet afflux cellulaire est consécutif à une stimulation mimant une infection bactérienne (Lipopolysaccharide bactérien ou LPS). Ce stade précoce inflammatoire est le résultat d'une combinaison d'événements dont les principaux sont la synthèse et libération de facteurs stimulants

(TNF $\alpha$ i) et chimiotactiques (IL-8ii), l'accroissement de la perméabilité vasculaire au niveau de la micro-circulation trachéo-bronchique et l'infiltration de polynucléaires neutrophilesiii concomitante à l'exsudation des protéines plasmatiques dans les tissus pulmonaires.

- 5 Ce processus pathologique est retrouvé dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (ou COPD en anglais) où le neutrophile, de concert avec le macrophage, joue un rôle clé dans la mise en place de l'amplification du recrutement des neutrophiles, eux-mêmes, mais aussi dans la déstructuration des tissus pulmonaires (déclin des fonctions pulmonaires), l'hypersécrétion de mucus trachéo-bronchique (engorgement des voies
- 10 aériennes), l'inflammation tissulaire (libération de médiateurs inflammatoires et de radicaux libres) et accroissement du tonus basal des fibres musculaires lisses pulmonaires (gène respiratoire chronique). Certains de composés des exemples ont démontré une activité dans ce modèle.

#### Références

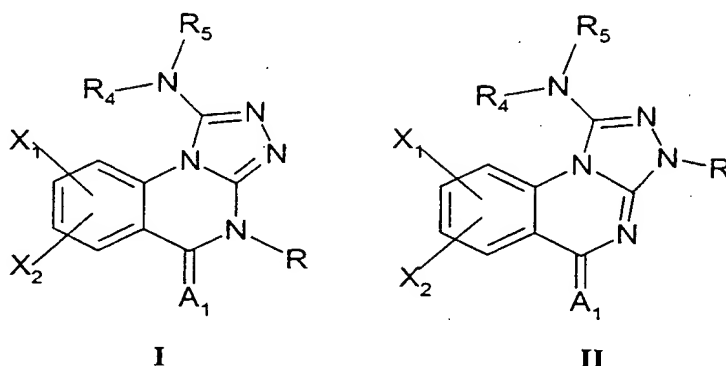
- 15 i SUTER P.M., SUTER S., GIRARDIN E., ROUX-LOMBARD P., GRAU G.E. and  
DAYER J.-M. 1992. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its  
inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase, in patients with adult respiratory distress  
syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145: 1016-1022.
- 20 ii MARTIN T.R. and GOODMAN R.B. 1999. The role of chemokines in the pathology of  
the acute respiratory distress syndrome. Chapter 6 in *Chemokines in disease: Biology and  
clinical research* edited by: C.A. Hébert, Humana Press Inc., Totowa, NJ.
- iii REPINE J.E. and BEEHLER C.J. 1991. Neutrophils and the adult respiratory distress  
25 syndrome: two interlocking perspectives. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 251-252.

**Références**

- Barad, M. et al., PNAS, 1998, Vol. 95(25), p. 15020-15025
- Belayev, L. et al., Brain Res., 1998 March 23, Vol. 787(2), p. 277-285
- 5 Block, F. et al., Neuroreport, 1997 December 1, Vol. 8(17), p. 3829-3832
- Egawa, T. et al., J. Pharmacol., 1997 November, Vol. 75(3), p. 275-281
- Goncalves de Moraes, V.-L. et al., Br. J. Pharmacol., 1998 February, Vol. 123(4), p. 631-636
- Hasko, G. et al., Eur. J. Immunol., 1998 February, Vol. 28(2), p. 468-472
- 10 Herzer, W.-A. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, Vol. 32(5), p. 769-776
- Itoh, A. et al., Methods and Findings in Exp. and Clin. Pharm., 1998, Vol. 20(7), p. 619-625
- Kim, O. H., Lerner A., Blood, 1998 October 1, Vol. 92(7), p. 2484-2494
- Lelkas, Z. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1998 August, Vol. 60(4), p. 835-839
- 15 Liang, L. et al., Diabetes, 1998 April, Vol. 47(4), p. 570-575
- Merz, K.-H. et al., J. Med. Chem., 1998 November 19, Vol. 41(24), p. 4733-4743
- Miotto, J.-M. et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1998 March, Vol. 18(3), p. 411-420

Revendications

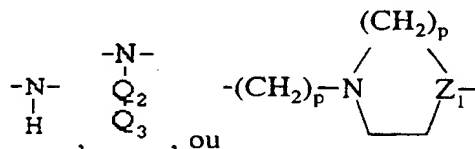
- 5 1. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones de formule I ou II :



I et II étant des isomères de position du groupe R sur les azotes 3 ou 4, dans lesquelles :

- $A_1$  est O ou S ;
- $X_1$  et  $X_2$ , semblables ou différents, représentent :
  - 10 - hydrogène, hydroxy, halogène, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxy,
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-S(O)_m R_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $R_8$  est un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes,
  - $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$  dans lequel :

- $Q_1$ - est : une liaison de valence simple, -O-,

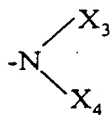


15 , ou , où p est un nombre entier pouvant varier de 0 à 3, et  $Z_1$  est CH, N, O ou S,

- $Q_2$ - est :

- a)  $-(CH_2)_q-$ , q étant égal à 0, 1, 2, 3, ou 4, ou
- b)  $-(CH_2-CH_2-O)_r-$ , r étant égal à 2, 3, ou 4, et

20 - $Q_3$  est : -H, -OH, alcoxy inférieur, -O-CO-  $X_3$  -NH $X_3$  ou

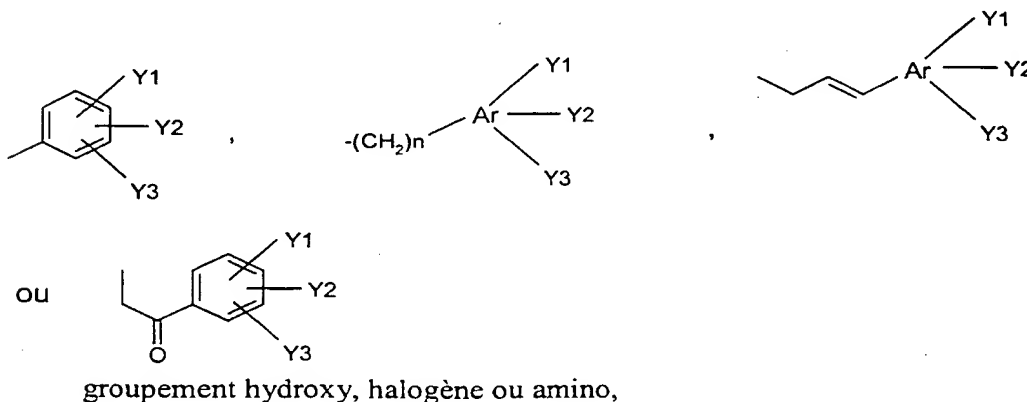


dans lequel  $X_3$  et  $X_4$ , semblables ou différents, représentent un groupement alkyle inférieur,  $X_3$  et  $X_4$  pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N,

- $-NH-R_1$  dans lequel  $R_1$  représente un groupement alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , ou
- $-NR_2R_3$  dans lequel  $R_2$  et  $R_3$ , semblables ou différents, représentent un alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy, halogène, cyano, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant être liés pour former un cycle, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$  ;

15 - R représente :

- alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, aryl alcynyle, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle  
éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un



dans lesquels :

- $n$  est un nombre entier de 1 à 5,
- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.
- $Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$ , semblables ou différents représentent :

- hydrogène, hydroxy, mercapto, amino, nitro, halogène,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_2\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-\text{CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_5\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$  dans lesquels s est un nombre entier de 0 à 6 ;
- alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $\text{R}_8$  est un alkyle inférieur, chacun pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes halogènes ; et

-  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$ , représentent :

- alkyle inférieur lorsque  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont semblables, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont différents,
- alkyle inférieur,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un hydroxy ou un alcoxy inférieur ou ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou  $\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ , deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes ;

éventuellement leurs formes racémiques et leurs isomères, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 1, dans lesquelles :

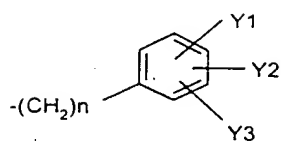
$\text{A}_1$  représente un atome d'oxygène ;

$\text{X}_1$  représente un atome d'hydrogène et  $\text{X}_2$  est un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou  $-\text{NHR}_1$ ,  $\text{R}_1$  étant tel que défini précédemment.

R représente :

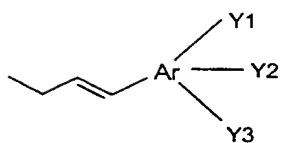
- un groupement alkyle inférieur, alcényle inférieur, aryl alcynyle, 2-, 3- ou 4-pyridylalkyl éventuellement substitué sur le noyau pyridine par un alkyle inférieur, un halogène ou un hydroxy ;





dans lequel :

- n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alcoxy inférieur, plus particulièrement méthoxy,
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur, un groupement amino,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_2\text{R}_3$ , nitro, hydroxy, un groupement  $-(\text{CH}_2)_5\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , un groupement  $(\text{CH}_2)_5\text{-CN}$  dans lesquels s,  $\text{Q}_1$ ,  $\text{Q}_2$ ,  $\text{Q}_3$  sont tels que définis précédemment, ou un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, la position particulièrement préférée du substituant Y3 étant la position 4, ou,
- Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alcoxy inférieur, ou



dans lequel :

- Ar est tel que défini précédemment ;
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 est alcoxy inférieur ou halogène ;

$\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$ , représentent :

- alkyle inférieur lorsque  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont semblables, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont différents,
- alkyle inférieur,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un hydroxy ou un alkoxy inférieur ou ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs

groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes .

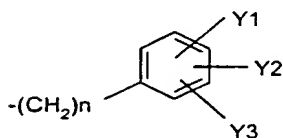
5

3. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 1 ou 2, dans lesquelles :

X<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène,

10 X<sub>2</sub> représente un groupement halogène, amino, alkyle inférieur, hydroxy ou --NHR<sub>1</sub> ;

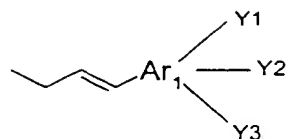
R représente :



dans lequel :

- 15 - n est un nombre entier de 1 à 3,
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alcoxy inférieur, plus particulièrement méthoxy et en particulier le 3, 4, 5-triméthoxy,
- 20 - Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 représente un groupement alcoxy inférieur, amino, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, nitro, ou hydroxy, un groupement alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un groupement -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> dans lequel s est 0 ou 1, Q<sub>1</sub> est O, -NH- ou une liaison de valence, Q<sub>2</sub> est -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, q étant égal à 0, 1, 2, 3 ou 4 et Q<sub>3</sub> est H, OH ou -NX<sub>3</sub>X<sub>4</sub> dans lequel X<sub>3</sub> et X<sub>4</sub> sont tels que
- 25 définis précédemment, un groupement (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CN dans lequel s est 0 ou 1, la position particulièrement préférée du substituant Y3 étant la position 4, ou
- Y1 représente un atome d'hydrogène et Y2 et Y3, semblables ou différents, représentent un groupement hydroxy, halogène ou alcoxy inférieur; ou

30



dans lequel :

- 
- Ar<sub>1</sub> est un cycle aromatique comprenant 6 atomes pouvant inclure un atome d'azote en position 2, 3 ou 4 et de préférence en position 3 ;
- Y1, Y2 et Y3 représentent chacun un atome d'hydrogène, ou
- Y1 et Y2 représentent chacun un atome d'hydrogène et Y3 est un groupement alcoxy inférieur ou n groupement halogène lorsque Ar<sub>1</sub> ne comprend pas d'atome d'azote ; et

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, représentent :

- alkyle inférieur lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont semblables, aralkyle, cycloalkyle ou cycloalkyl alkyle, lorsque R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont différents,
- alkyle inférieur, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement substitué par un alkyle inférieur, un hydroxy ou un alkoxy inférieur ou ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, deux des atomes du cycle ainsi formé pouvant également faire partie d'un autre cycle choisi parmi phényle ou hétéroaryle comportant de 4 à 8 atomes incluant 1 à 4 hétéroatomes .

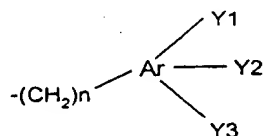
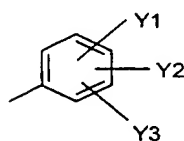
4. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquelles :

- le groupement halogène est choisi parmi F, Cl, Br ou I,
- le groupement alkyle inférieur est un groupement linéaire ou ramifié comportant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le groupement alcoxy inférieur est un groupement linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5 atomes de carbone,

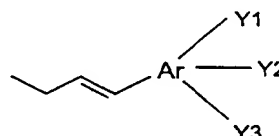
- le groupement alkylthio inférieur est un groupement linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5 atomes de carbone,
- le groupement alcényle inférieur comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
- le groupement alcynyle inférieur comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
- 5 - le groupement 2-, 3- ou 4-pyridylalkyle comprend un alkyle comprenant 1 à 5 atomes de carbone,
- le groupement aryle comporte de 5 à 8 atomes,
- le groupement aralkyle comprend un alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 - le groupement cycloalkyle comporte de 3 à 8 atomes de carbone,
- le groupement cycloalkyl alkyle comprend un alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les groupements alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur substitués par un ou plusieurs atomes halogènes sont choisis parmi les
- 15 groupements  $-(CH_2)_p-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$  ou  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , dans lesquels p est un nombre entier de 0 à 3.

5. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 1, dans lesquelles :

- $A_1$  est O ou S ;
- $X_1$  et  $X_2$ , semblables ou différents, représentent :
  - hydrogène, hydroxy, halogène, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxy,
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-S(O)_mR_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2 et  $R_8$  est
  - 25 un alkyle inférieur, éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes halogènes ;
- R représente:



ou



dans lesquels :

- n est un nombre entier de 1 à 5,
- Ar est un cycle aromatique comprenant 5 ou 6 atomes incluant de 0 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N,
- Y1, Y2 et Y3, semblables ou différents représentent :
  - hydrogène, hydroxy, mercapto, amino,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_2\text{R}_3$ , nitro, halogène, -  
( $\text{CH}_2$ )<sub>s</sub>CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, -( $\text{CH}_2$ )<sub>s</sub>-CN dans lesquels s est un nombre entier de  
0 à 6 ;
  - alkyle inférieur, alcoxy inférieur ou  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$  dans lequel m est 0, 1 ou 2  
et R<sub>8</sub> est un alkyle inférieur, chacun pouvant être éventuellement substitué  
par un ou plusieurs atomes halogènes ;

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, semblables ou différents, représentent :

alkyle inférieur, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> pouvant être liés pour former un cycle saturé ou comportant une ou plusieurs doubles liaisons comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S ou N et éventuellement ponté par un alkyle inférieur, gem dialkylé ou substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, kéto, alkyle inférieur, alcoxy inférieur, phényle alkyle ou CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>.

6. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 5, choisies parmi le groupe comprenant :

7-Bromo-1-diméthylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Diméthylamino-7-méthyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(3,4-Diméthoxy-benzyl)-7-méthyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-Diméthylamino-7-méthyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-diméthylamino-4-(3-phényl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Méthyl-4-(3-phényl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-diméthylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

Dimethylamino-methyl-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 1, 2, 3, ou 4, choisies parmi le groupe comprenant :

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-bromobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dichlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylpropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

5-[(1-(azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-4-yl)acetyl]-2-methoxybenzoic acid methyl ester

7-Chloro-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chlorophenylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-fluoro-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-pyridinylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methyl-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-fluoro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

3-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile



4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester

7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-((E)-3-pyridin-4-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-cyclopentylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-butyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-hydroxy-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-diethylamino-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-prop-2-ynyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-phenoxy-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-phenylsulfényl-ethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester

4-(7-Bromo-5-oxo-1-piperidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(pyridin-3-ylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-prop-2-ynyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

[4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

7-Methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Methyl-5-oxo-1-thiomorpholin-4-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

7-Methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

[4-(Dimethylamino-methyl-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-8-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

(4-Cyano-benzyl)-dimethylamino-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile

7-Hydroxy-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

3-Allyl-1-azepan-1-yl-7-chloro-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-benzyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methyl-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-bromobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-cyanobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dichlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-phenylethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

5-[(1-(azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-3-yl)acetyl]-2-methoxybenzoic acid methyl ester

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-(azepan-1-yl)-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydro-azepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(pyridin-3-ylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-3-((E)-3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-((E)-3-phenyl-allyl)-1-piperidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(4-chlorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile

4-(7-bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-3-ylmethyl)benzoic acid methyl ester

7-Bromo-3-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-phenyl ester

7-Bromo-1-dimethylamino-3-(4-hydroxy-benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(3,5-dimethoxy-benzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-bromo-3-(n-butyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester

7-Bromo-1-dimethylamino-3-(3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)-phenyl-acetic acid methyl ester

1-(azepan-1-yl)-7-methyl-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-methyl-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-3,8-dimethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-8-methyl-3-((E)-3-phenyl-allyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-hydroxy-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1,8-bis(azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(butyl-methyl-amino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-chloro-1-dibutylamino-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

7-chloro-4-methyl-1-(piperidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(1,8,8-trimethyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-benzyl-7-chloro-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-benzyl-7-chloro-1-(piperidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-8-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-benzyl-7-bromo-1-(piperidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-dimethylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-morpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



- 4-Benzyl-7-bromo-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-bromo-1-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-1-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-bromo-1-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-bromo-1-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-bromo-1-methylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-1-dimethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-8-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methoxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-methoxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-6-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

7-chloro-4-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

7-chloro-4-methyl-1-(morpholin-4-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azocan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

7-chloro-1-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-chloro-1-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(4-benzylpiperidin-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-chloro-4-methyl-1-(1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-fluoro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-iodo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-methoxy-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(ethyl-methyl-amino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-1-diethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-pyrrol-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(4-Amino-benzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Hydroxy-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)-acetamide

N-[5-Oxo-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl]-acetamide

7-Amino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Amino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(Amino-dimethylamino-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)-methanesulfonamide

4-Benzyl-7-dimethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-1-dimethylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile

4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carboxylic acid

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide

2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide

4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

4-benzyl-7-(N,N-dimethylsulfonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

8. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon l'une quelconque des revendication 1 à 4, choisies parmi le groupe comprenant :

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chlorophenylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methyl-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-fluoro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester

7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-pyridin-4-yl-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(Bromo-dimethylamino-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

7-Methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(Dimethylamino-methyl-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydro-azepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid

4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(4-Amino-benzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester
- 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide
- 2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide
- 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide
- 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide
- 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione
9. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, choisies parmi le groupe comprenant :
- Bromo-dimethylamino-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



- 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyridin-4-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(4-methyl-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(4-chloro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-(Bromo-dimethylamino-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester
- 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Methyl-4-(3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

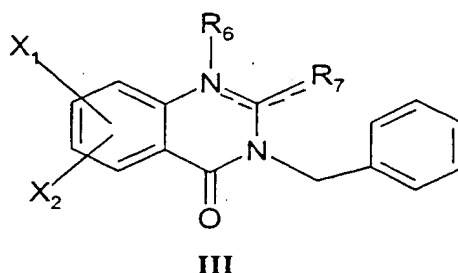
[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide

1-Diméthylamino-7-méthyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

#### 10. Composés intermédiaires de formule générale III :

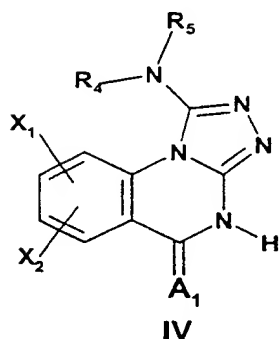


dans laquelle :

- $X_1$ ,  $X_2$  et  $A_1$  sont tels que définis à la revendication 1 ;
- les traits pointillés représentent des doubles liaisons optionnelles ;
- $R_6$  est hydrogène ; et
- $R_7$  est S ou hydrazino ;

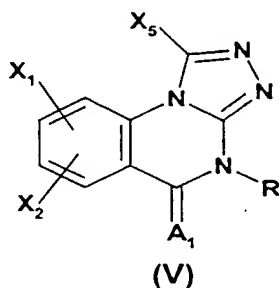
$R_7$  pouvant être lié à l'azote en  $R_6$  pour former un cycle, particulièrement un triazole, éventuellement substitué par un groupement thioalkyle inférieur, mercapto ou halogène.

10 11. Composés intermédiaires de formule générale IV :



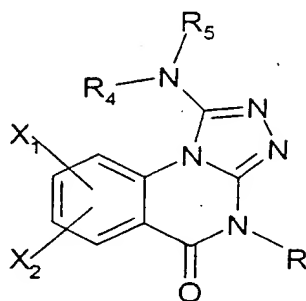
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1.

12. Composés intermédiaires de formule générale V :

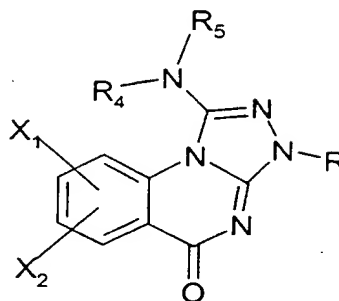


dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  et R sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  ou  $-SO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle .

13. Procédé de fabrication des composés de formule générale I et II :

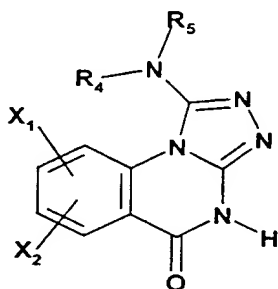


I



II

dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ , R,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule générale IV :



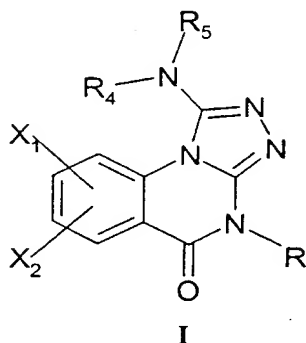
IV

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, avec un composé de formule générale

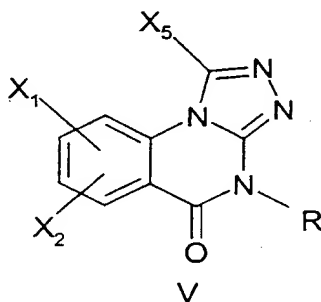


- 10 dans laquelle R est tel que défini précédemment et  $X'$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-OCOX_7$  ou  $-OSO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ;  
pour obtenir un mélange des composés de formule générale I et II qui sont ensuite éventuellement séparés.

14. Procédé de fabrication des composés de formule générale I :



dans lesquels  $X_1$ ,  $X_2$ , R,  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule générale V :



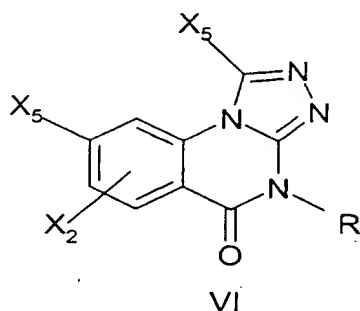
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$  et R sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  est un groupement halogène, particulièrement F, Br ou Cl,  $-COX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  ou  $-SO_2X_7$  dans lesquels  $X_7$  est un groupement alkyle inférieur ou aryle ;

10 avec un composé de formule générale :



dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale I.

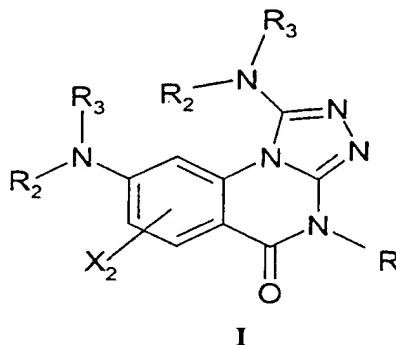
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont identiques, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VI :



5 dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$  et R sont tels que définis à la revendication 20, avec un composé de formule générale :

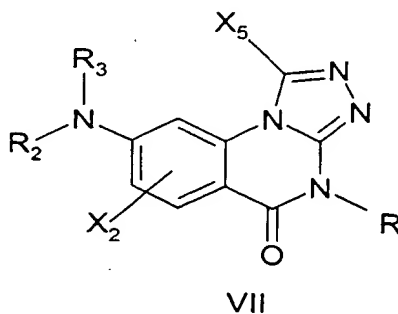


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 20, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



10

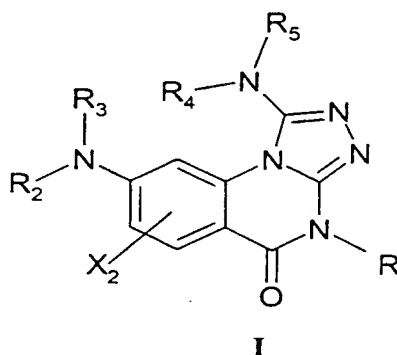
16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont différents, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VII :



dans laquelle  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $R$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 20, avec un composé de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 20, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



17. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un excipient acceptable en pharmacie.

18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ou d'une affection relevant d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiesterases, et plus particulièrement de la PDE4.

19. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'asthme.

20. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la bronchite chronique ou l'atteinte pulmonaire aiguë.

21. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la dermatite atopique.

22. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertension pulmonaire.

23. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'insuffisance cardiaque ou pulmonaire.
24. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est le psoriasis.
25. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est une maladie inflammatoire du système digestif telle que la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn.
26. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est le diabète ou une maladie liée à un taux élevé de TNF- $\alpha$  telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë et la pancréatite aiguë.
27. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertrophie bénigne de la prostate.
28. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est choisie parmi l'arthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques.
29. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est choisie parmi la dépression, l'atteinte neuronale causée par ischémie et l'ischémie cérébrale partielle.
30. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est le cancer, plus particulièrement les tumeurs malignes ou la leucémie lymphoïde chronique.
31. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour atténuer le développement de phénomènes de tolérance ou de dépendance à la morphine.
32. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour diminuer les pertes de mémoire du comportement.
33. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la prévention d'accouchements prématurés.



34. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la septicémie ou la défaillance polyviscérale.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D487/04 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 06404 A (ALMIRALL PRODESFARMA S.A) 11 February 1999 (1999-02-11) the whole document	1, 18, 23
A	WO 96 39408 A (PFIZER INC.) 12 December 1996 (1996-12-12) the whole document	1, 18, 23
A	EP 0 133 234 A (DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.) 20 February 1985 (1985-02-20) the whole document	1, 18, 23
A	EP 0 076 199 A (ROUSSEL-UCLAF) 6 April 1983 (1983-04-06) cited in the application the whole document	1, 18, 23
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2000

Date of mailing of the international search report

20/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/01174

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 865 824 A (JOZE KOBE ET AL.) 11 February 1975 (1975-02-11) the whole document ----	1,18,23
A	US 3 850 932 A (FAIZULLA G. KATHAWALA) 26 November 1974 (1974-11-26) the whole document ----	1,18,23
A	MALCOLM N. PALFREYMAN ET AL: "phosphodiesterase Type IV Inhibitors" PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, 1996, pages 1-52, XP000650817 page 22 -page 23 -----	1,23

INTERNATIONAL PATENT SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01174

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9906404	A	11-02-1999	ES 2137113 A	01-12-1999
			AU 8861298 A	22-02-1999
			EP 1001955 A	24-05-2000
			NO 20000394 A	27-03-2000
			ZA 9806248 A	05-02-1999
WO 9639408	A	12-12-1996	CA 2223624 A	12-12-1996
			HU 9601541 A	28-02-1997
			AP 609 A	03-09-1997
			AU 694871 B	30-07-1998
			AU 5477396 A	19-12-1996
			BG 62568 B	29-02-2000
			BG 100640 A	31-03-1997
			BR 9602627 A	01-09-1998
			CN 1142499 A	12-02-1997
			CZ 9601626 A	15-01-1997
			EP 0837860 A	29-04-1998
			FI 974434 A	05-12-1997
			HR 960268 A	31-08-1997
			JP 10510242 T	06-10-1998
			KR 191972 B	15-06-1999
			LV 11620 A	20-12-1996
			LV 11620 B	20-04-1997
			NO 962320 A	09-12-1996
			NZ 286734 A	26-02-1998
			PL 314459 A	09-12-1996
			SG 54341 A	16-11-1998
			SI 9600186 A	30-04-1997
			SK 71896 A	07-05-1997
			TR 970185 A	21-03-1997
			US 6004974 A	21-12-1999
EP 133234	A	20-02-1985	JP 1729820 C	29-01-1993
			JP 4019996 B	31-03-1992
			JP 60028979 A	14-02-1985
			CA 1231947 A	26-01-1988
			DE 3477667 D	18-05-1989
			US 4610987 A	09-09-1986
EP 76199	A	06-04-1983	AT 24509 T	15-01-1987
			AU 554959 B	11-09-1986
			AU 8862382 A	31-03-1983
			CA 1193597 A	17-09-1985
			DE 3274860 D	05-02-1987
			DK 420682 A,B,	25-03-1983
			ES 515904 D	16-10-1983
			ES 8400440 A	16-01-1984
			FI 823278 A,B,	25-03-1983
			GB 2108495 A,B	18-05-1983
			GR 78044 A	26-09-1984
			HU 186975 B	28-10-1985
			IE 53858 B	29-03-1989
			IL 66835 A	31-05-1988
			JP 1657677 C	21-04-1992
			JP 3022389 B	26-03-1991
			JP 58065292 A	18-04-1983
			MX 155086 A	26-01-1988
			PT 75602 A,B	01-10-1982

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01174

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 76199 A		US 4472400 A	18-09-1984
		ZA 8206891 A	26-10-1983
US 3865824 A	11-02-1975	NONE	
US 3850932 A	26-11-1974	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don. : Internationale No  
PCT/FR 00/01174

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D487/04 A61K31/505

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 06404 A (ALMIRALL PRODESFARMA S.A) 11 février 1999 (1999-02-11) le document en entier ---	1,18,23
A	WO 96 39408 A (PFIZER INC.) 12 décembre 1996 (1996-12-12) le document en entier ---	1,18,23
A	EP 0 133 234 A (DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.) 20 février 1985 (1985-02-20) le document en entier ---	1,18,23
A	EP 0 076 199 A (ROUSSEL-UCLAF) 6 avril 1983 (1983-04-06) cité dans la demande le document en entier ---	1,18,23
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 août 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kyriakakou, G

# RAFFORT DE RECHER IE INTERNATIONALE

Dem Internationale No  
PCT/FR 00/01174

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 3 865 824 A (JOZE KOBE ET AL.) 11 février 1975 (1975-02-11) le document en entier	1,18,23
A	US 3 850 932 A (FAIZULLA G. KATHAWALA) 26 novembre 1974 (1974-11-26) le document en entier	1,18,23
A	MALCOLM N. PALFREYMAN ET AL: "phosphodiesterase Type IV Inhibitors" PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, 1996, pages 1-52, XP000650817 page 22 -page 23	1,23

## Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01174

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9906404	A	11-02-1999	ES 2137113 A	01-12-1999
			AU 8861298 A	22-02-1999
			EP 1001955 A	24-05-2000
			NO 20000394 A	27-03-2000
			ZA 9806248 A	05-02-1999
WO 9639408	A	12-12-1996	CA 2223624 A	12-12-1996
			HU 9601541 A	28-02-1997
			AP 609 A	03-09-1997
			AU 694871 B	30-07-1998
			AU 5477396 A	19-12-1996
			BG 62568 B	29-02-2000
			BG 100640 A	31-03-1997
			BR 9602627 A	01-09-1998
			CN 1142499 A	12-02-1997
			CZ 9601626 A	15-01-1997
			EP 0837860 A	29-04-1998
			FI 974434 A	05-12-1997
			HR 960268 A	31-08-1997
			JP 10510242 T	06-10-1998
			KR 191972 B	15-06-1999
			LV 11620 A	20-12-1996
			LV 11620 B	20-04-1997
			NO 962320 A	09-12-1996
			NZ 286734 A	26-02-1998
			PL 314459 A	09-12-1996
			SG 54341 A	16-11-1998
			SI 9600186 A	30-04-1997
			SK 71896 A	07-05-1997
			TR 970185 A	21-03-1997
			US 6004974 A	21-12-1999
EP 133234	A	20-02-1985	JP 1729820 C	29-01-1993
			JP 4019996 B	31-03-1992
			JP 60028979 A	14-02-1985
			CA 1231947 A	26-01-1988
			DE 3477667 D	18-05-1989
			US 4610987 A	09-09-1986
EP 76199	A	06-04-1983	AT 24509 T	15-01-1987
			AU 554959 B	11-09-1986
			AU 8862382 A	31-03-1983
			CA 1193597 A	17-09-1985
			DE 3274860 D	05-02-1987
			DK 420682 A, B,	25-03-1983
			ES 515904 D	16-10-1983
			ES 8400440 A	16-01-1984
			FI 823278 A, B,	25-03-1983
			GB 2108495 A, B	18-05-1983
			GR 78044 A	26-09-1984
			HU 186975 B	28-10-1985
			IE 53858 B	29-03-1989
			IL 66835 A	31-05-1988
			JP 1657677 C	21-04-1992
			JP 3022389 B	26-03-1991
			JP 58065292 A	18-04-1983
			MX 155086 A	26-01-1988
			PT 75602 A, B	01-10-1982



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 00/01174

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 76199 A		US 4472400 A ZA 8206891 A	18-09-1984 26-10-1983
US 3865824 A	11-02-1975	AUCUN	
US 3850932 A	26-11-1974	AUCUN	

## REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 17 novembre 2000 (17.11.00);  
revendications originales 6, 8, 9, 15 et 16 modifiées; nouvelles  
revendications 35-39 ajoutées; autres revendications inchangées (6 pages)]

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyridin-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon la revendication 1, 2, 3, ou 4, choisies parmi le groupe comprenant :

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-pyridin-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-(3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Bromo-4-(4-nitro-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl ester

7-Bromo-4-(4-hydroxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chloro-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-((E)-3-pyridin-4-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxy-benzyl)-1-piperidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(piperidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxy-benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoic acid methyl ester

7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenyl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetic acid methyl ester

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methyl-acetamide

2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethyl-acetamide

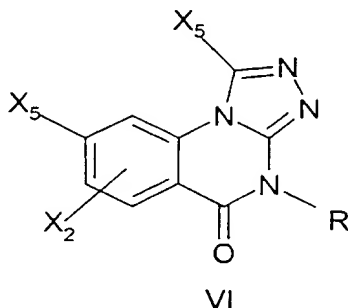
2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxy-acetamide

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

9. Triazolo [4,3-a] quinazoline-5-ones et/ou -5-thiones selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, choisies parmi le groupe comprenant :

7-Bromo-1-dimethylamino-4((E)-3-pyridin-3-yl-allyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

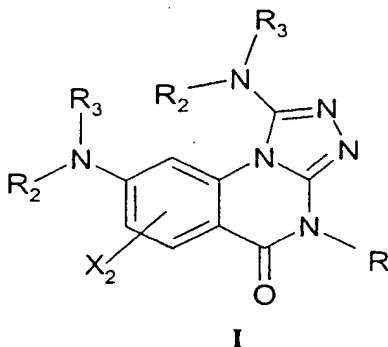
15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont identiques, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VI :



5 dans laquelle  $X_2$  et R sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  tel que défini à la revendication 12, avec un composé de formule générale :

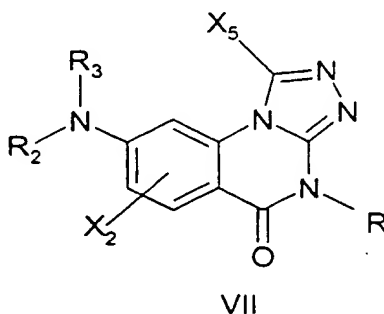


dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



10

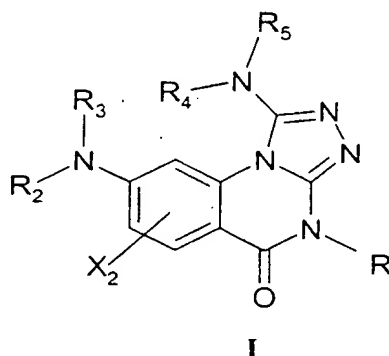
16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que lorsque  $X_1$  est  $-NR_2R_3$  et  $-NR_2R_3$  et  $-NR_4R_5$  sont différents, les composés de formule I sont obtenus en faisant réagir un composé de formule générale VII :



dans laquelle  $X_2$ , R,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $X_5$  tel que défini à la revendication 12, avec un composé de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis à la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (I) :



17. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un excipient acceptable en pharmacie.

10

18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une maladie ou d'une affection relevant d'une thérapie par l'inhibition de phosphodiésterases, et plus particulièrement de la PDE4.

15

19. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'asthme.

20. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la bronchite chronique ou l'atteinte pulmonaire aigüe.

20

21. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la dermatite atopique.

22. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'hypertension pulmonaire.

25

34. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la septicémie ou la défaillance polyviscérale.

5 35. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la pneumopathie obstructive chronique (ou COPD).

36. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'emphysème.

10

37. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est la rhinite allergique.

15 38. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'insuffisance cardiaque congestive.

39. Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que la maladie est l'ostéoporose.

20

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. :

U.S. National Serial No. :

Filed :

PCT International Application No. : PCT/FR00/01174

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, Susan POTTS BA ACIS

Director to RWS Group plc, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England declare:

That the translator responsible for the attached translation is knowledgeable in the French language in which the below identified international application was filed, and that, to the best of RWS Group plc knowledge and belief, the English translation of the international application No. PCT/FR00/01174 is a true and complete translation of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all the statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the patent application issued thereon.

Date: January 7, 2002

Signature of Director :



For and on behalf of RWS Group plc

Post Office Address :

Europa House, Marsham Way,  
Gerrards Cross, Buckinghamshire,  
England.



**1-Aminotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones, inhibiting phosphodiesterases IV**

**Field of the invention**

5 The present invention relates to novel triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones which are useful for the preparation of medicinal products for treating complaints that fall within the domain of a treatment with a phosphodiesterase-4 inhibitor. These medicinal products are useful in particular as anti-inflammatory agents, antiallergic agents, bronchodilators, anti-asthmatic agents or TNF $\alpha$  inhibitors.

10 **Technological background of the invention**

Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) is a ubiquitous intracellular second messenger, which is intermediate between a first messenger (hormone, neurotransmitter or autacoid) and the cellular functional responses: the first messenger stimulates the enzyme  
15 responsible for the synthesis of cAMP; depending on the cells concerned, the cAMP then intervenes in a great number of functions: metabolic, contractile or secretory.

The effects of cAMP end when it is degraded by cyclic nucleotide phosphodiesterases, which are intracellular enzymes that catalyse its hydrolysis into inactive adenosine 5'-monophosphate.

20 At least seven major families of cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDE) have been distinguished in mammals, numbered from 1 to 7 according to their structure, their kinetic behaviour, their substrate specificity or their sensitivity to effectors (Beavo J.A. *et al.* (1990) Trends Pharmacol. Sci. 11, 150-155. Beavo J.A. *et al.* (1994) Molecular Pharmacol. 46, 399-405). The PDE4 enzymes are specific for cAMP.

25 Non-specific phosphodiesterase inhibitor compounds are known, which inhibit several families of enzymes. This is the case for certain methyl xanthines such as theophylline. These compounds have a low therapeutic index, in particular on account of their action on types of PDE present in cells other than the target cells. Conversely, certain families of PDE can be selectively inhibited by various pharmacological agents: the hydrolysis of cyclic nucleotides  
30 is slowed down and their concentration thus increases in only the cells in which the type of PDE that is sensitive to the inhibitor is found.

A specific advantage is shown for the phosphodiesterases 4 (PDE4), which have been identified in many tissues including the central nervous system, the heart, vascular endothelium, vascular smooth muscle and that of the aerial pathways, myeloid lines and  
35 lymphoid lines.

An increase in cAMP in the cells involved in inflammation inhibits their activation: inhibition of the synthesis and release of mediators in mastocytes, monocytes, polymorphonuclear eosinophils and basophils, inhibition of chemotaxis and degranulation of

polymorphonuclear neutrophils and eosinophils, inhibition of the proliferation and differentiation of lymphocytes.

Cytokines, in particular TNF and interleukins, produced by various types of leukocytes such as the T lymphocytes and polymorphonuclear eosinophils, play an important role in triggering inflammatory manifestations, in particular in response to stimulation by an allergen in the respiratory pathways.

Moreover, cAMP reduces the tonus of the smooth muscle fibres in the aerial pathways; PDE4 inhibitors bring about bronchorelaxation.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic pathology, of slow evolution, which is characterized by obstruction of the respiratory pathways (associated with an inflammation of the respiratory pathways and an elevated neutrophil count). The impairment in pulmonary function is for the most part irreversible (although improvements are possible by treatment with bronchodilators).

The clinical presentation of chronic obstructive pulmonary disease can vary according to the seriousness of the attack, ranging from a simple, non-incapacitating chronic bronchitis to a highly incapacitating condition of the type with chronic respiratory insufficiency. The main clinical characteristics of patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease are chronic bronchitis and/or emphysema (associated with an inflammation of the respiratory pathways and/or an elevated neutrophil count).

In the course of recent years, selective second-generation phosphodiesterase-4 inhibitors have been proposed as agents that are potentially effective in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (see, inter alia, Doherty, *Chemical Biology* 1999, 3:466-473; Mohammed et al., *Anti-inflammatory & Immunodilatory Investigational Drugs* 1999 1(1) :1-28 ; Schmidt et al., *Clinical and Experimental Allergy*, 29, supplement 2, 99-109).

Ariflo, a PDE4 inhibitor which is active via the oral route, has been proposed for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (see, inter alia: Nieman et al., *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157 :A413 ; Underwood et al., *Eur Respir J* 1998, 12 :86s ; Compton et al., *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159 :A522. See also the oral account by Compton given at the meeting of the "European Respiratory Society" held in Madrid on 12 October 1999, as well as that by Torphy and Underwood at the 4<sup>th</sup> world conference on inflammation, held in Paris from 27 to 30 June 1999. Ariflo is currently under study, in phase III clinical trials, for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

However, it should be pointed out that Ariflo has a number of drawbacks. Specifically, significant undesirable effects, such as nausea and vomiting, have been reported after administration of a dose of 20 mg as a single intake (see Murdoch et al., *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157 :A409). The appearance of undesirable effects at such low doses will limit the use of Ariflo and will prevent the use of daily single-dose pharmaceutical forms, thus leading to discomfort for the patient.

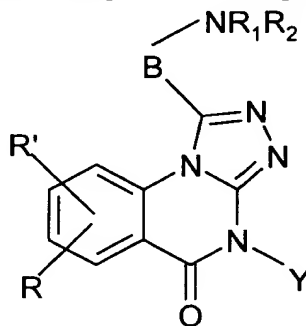
Osteoporosis is a disease characterized by a decrease in bone mass and the loss of skeletal architecture, thus leading to bone fracture. A large number of post-menopausal women suffer from this disease and the number of patients is continuing to grow.

- 5 Two different types of bone cell exist: osteoblasts, which participate in the formation of bone; and osteoclasts, which play a role in bone resorption. More particularly, the bone mass results from the sum of the formation of bone by the osteoblasts and the resorption of bone by the osteoclasts. Consequently, molecules which inhibit the bone resorption induced by the osteoclasts are effective in the treatment of osteoporosis. Calcitonin,  
10 biphosphonates and, quite probably, oestrogens are agents for combating resorption and are used clinically. Molecules which stimulate the formation of bone by the osteoblasts also constitute agents that are promising in the treatment of osteoporosis (see also Yoshihiro et al. Jpn. J. Pharmacolog. 1999, 79, 477 – 483).

Extensive research has been carried out in recent years to obtain and develop powerful PDE4  
15 inhibitors. This turns out to be difficult due to the fact that many of the potential PDE4 inhibitors are not without activity on the phosphodiesterases of other families.

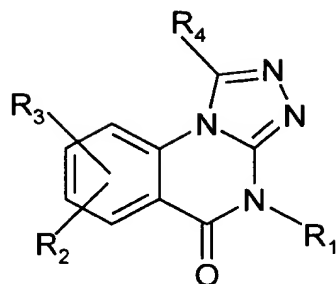
At the present time, the lack of selectivity of PDE4 inhibitors represents a major problem, given the extent of the functions regulated by cAMP. There is thus a need for powerful and selective PDE4 inhibitors, i.e. inhibitors which have no action with respect PDEs belonging  
20 to other families.

European patent EP 0076199 describes compounds having the following general formula:



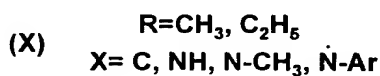
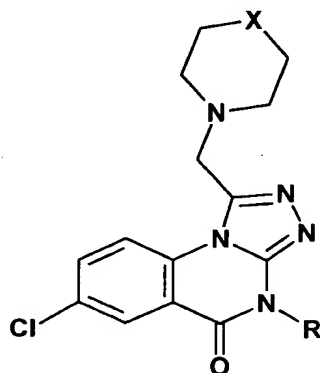
- 25 in which R and R', which may be identical or different, represent H, halogen, C<sub>1-3</sub> alkyl, alkoxy or nitro; Y represents an alkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, C<sub>2-4</sub> alkenyl, aryl or aralkyl group and B represents (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> with n = 1, 2, 3 or CH(CH<sub>3</sub>). These compounds are proposed for use in the treatment of asthma, bronchitis and allergic disorders.

Patent DDR 158 549 describes compounds having the following general formula:



- 5 in which  $R_1$  represents H, alkyl or aryl;  $R_2$  and  $R_3$  represent H, alkyl, halogen, OH, SH, O-alkyl or S-alkyl;  $R_4$  represents H, alkyl, haloalkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl,  $SO_2$ -alkyl,  $NH_2$ , SCN, aryl or  $(CH_2)_nCOO$ alkyl and  $n = 0$  to 2. These compounds are proposed for use as diuretics and anti-anaphylactic agents.

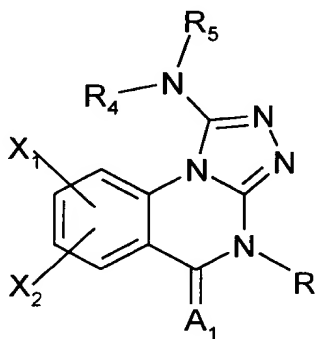
In J. Prakt. Chem, 1990, 332(5), 629-39, Ram et al. describe compounds having the following formula:



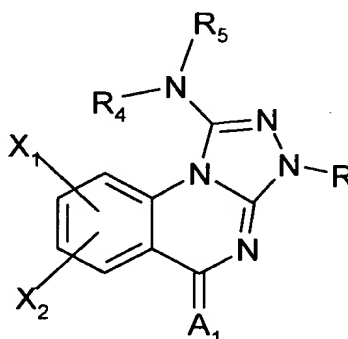
- 10 These compounds are proposed for use in treating hypertension.

### Summary of the invention

- 15 The invention relates to triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones of formula I or II :



I



II

- $A_1$  is O or S ;

- hydrogen, hydroxyl, halogen, amino, nitro, mercapto, cyano or carboxyl,

- -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> in which:

$$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \text{H} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \text{Q}_2 \\ | \\ \text{Q}_3 \end{array}, \quad \text{or} \quad \text{---(CH}_2\text{)}_p\text{---N---Z}_1\text{---}$$

-Q<sub>2</sub>- is:

b)  $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_r-$ ,  $r$  being equal to 2, 3, or 4, and

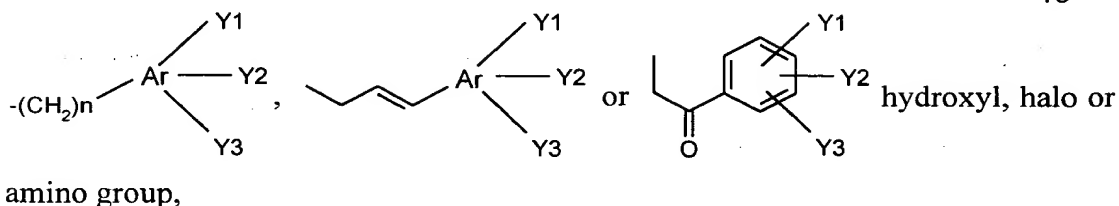
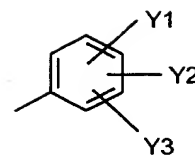
$$\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{X}_4 \end{array}$$

- NH-R<sub>1</sub> in which R<sub>1</sub> represents a lower alkyl group, optionally substituted with one or more groups chosen from halogen, hydroxyl, cyano, lower alkoxy and -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, or

- R represents:

- lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, arylalkynyl or 2-, 3- or 4-pyridylalkyl

optionally substituted with a lower alkyl, a lower alkoxy, a



in which:

- n is an integer from 1 to 5,
- Ar is an aromatic ring comprising 5 or 6 atoms including from 0 to 3 hetero atoms chosen from O, S and N,
- Y1, Y2 and Y3, which may be identical or different, represent:
  - hydrogen, hydroxyl, mercapto, amino, nitro, halogen,  $-NHR_1$ ,  $-NHR_2R_3$ ,  $-(CH_2)_5CN$  or  $-(CH_2)_5CO-Q_1-Q_2-Q_3$  in which s is an integer from 0 to 6 ;
  - lower alkyl, lower alkoxy or  $-S(O)_mR_8$  in which m is 0, 1 or 2 and  $R_8$  is a lower alkyl, it being possible for each to be optionally substituted with one or more halogen atoms; and

-  $R_4$  and  $R_5$ , represent:

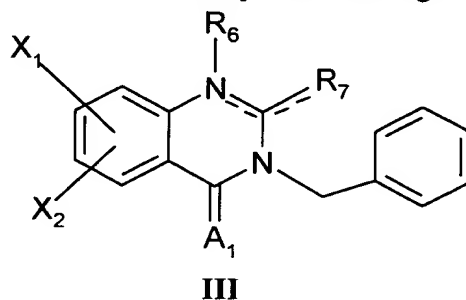
- lower alkyl when  $R_4$  and  $R_5$  are identical, or aralkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl when  $R_4$  and  $R_5$  are different,
- lower alkyl, it being possible for  $R_4$  and  $R_5$  to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally substituted with a lower alkyl, a hydroxyl or a lower alkoxy or bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl or  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , it also being possible for two of the atoms in the ring thus formed to form part of another ring chosen from phenyl or heteroaryl comprising from 4 to 8 carbon atoms including 1 to 4 hetero atoms;

and optionally the racemic forms and isomeric forms thereof, as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds of the present invention are useful as inhibitors, in particular as selective inhibitors, of the phosphodiesterase enzyme, and more particularly the enzyme PDE4.

The invention also relates to compounds used mainly as intermediates in the synthesis of the compounds of formula I or II.

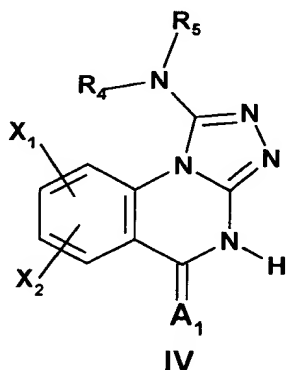
A first series of intermediates comprises compounds having the general formula III below:



in which:

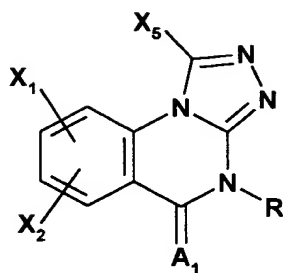
- $X_1$ ,  $X_2$  and  $A_1$  are as defined above;
  - the dashed lines represent optional double bonds;
  - $R_6$  is hydrogen; and
  - $R_7$  is S or hydrazino;
- it being possible for  $R_7$  to be linked to the nitrogen at  $R_6$  to form a ring, particularly a triazole, optionally substituted with a lower thioalkyl, mercapto or halogen group.

A second series of intermediates comprises compounds having the general formula IV below:



in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above.

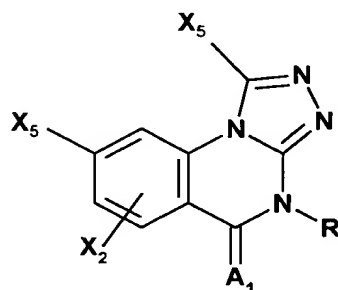
A third series of intermediates comprises the compounds having the general formula V below:



(V)

in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  and  $R$  are as defined above and  $X_5$  is a halogen, particularly F, Br or Cl, or an  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  or  $-SO_2X_7$  group in which  $X_7$  is a lower alkyl or aryl group.

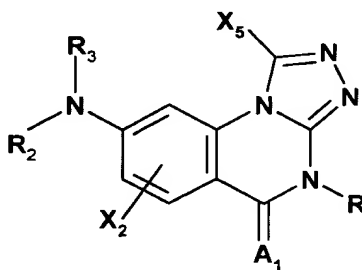
- 5 A fourth series of intermediates comprises compounds having the general formula VI below:



(VI)

in which  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  and  $R$  are as defined above.

- 10 A fifth series of intermediates comprises compounds having the general formula VII below:



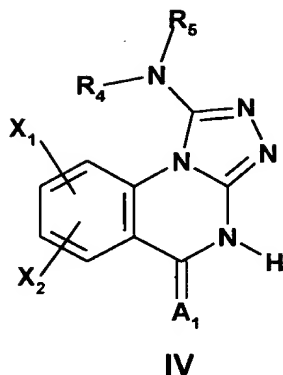
(VII)

in which  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are as defined above,  $X_5$  is a halogen, particularly F, Br or Cl, or an  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  or  $-SO_2X_7$  group in which  $X_7$  is a lower alkyl or aryl group.

15

The invention also relates to a process for manufacturing compounds of formulae I and II. The process is characterized in that it comprises the reaction of a compound of general formula IV:

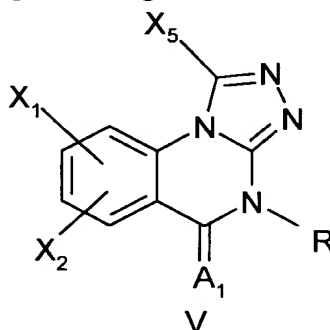




in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above,  
with a compound of general formula



- 5 in which  $R$  is as defined above and  $X'$  is a halogen, particularly  $F$ ,  $Br$  or  $Cl$ , or an  $-OCOX_7$  or  $-OSO_2X_7$  group in which  $X_7$  is a lower alkyl or aryl group;  
in order to obtain a mixture of compounds of general formulae I and II which are then optionally separated.
- 10 The compounds of general formula I can also be prepared by a process characterized in that it comprises the reaction of a compound of general formula V :

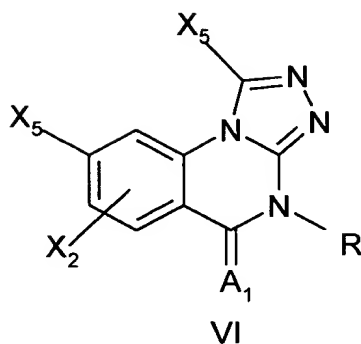


- in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  and  $R$  are as defined above and  $X_5$  is a halogen, particularly  $F$ ,  $Br$  or  $Cl$ , or an  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  or  $-SO_2X_7$  group in which  $X_7$  is a lower alkyl or aryl group;
- 15 with a compound of general formula:



in which  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above,  
in order to obtain a compound of general formula I.

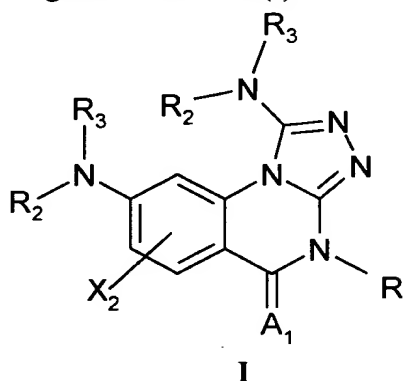
- When  $X_1$  is  $-NR_2R_3$  and  $-NR_2R_3$  and  $-NR_4R_5$  are identical, the compounds of formula I corresponding to this definition can be obtained in particular by reacting a compound of
- 20 general formula VI:



in which  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  and R are as defined above,  
with a compound of general formula:

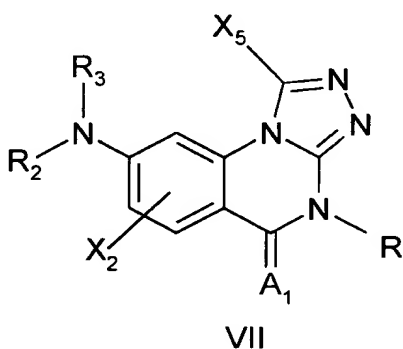


- 5 in which  $R_2$  and  $R_3$  are as defined above,  
in order to obtain a compound of general formula (I):



When  $X_1$  is  $-\text{NR}_2\text{R}_3$  and  $-\text{NR}_4\text{R}_5$  are different, the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by reacting a compound of general formula VII:

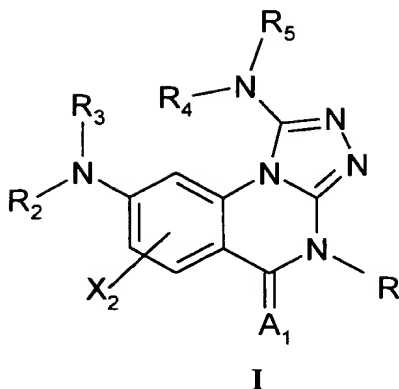
10



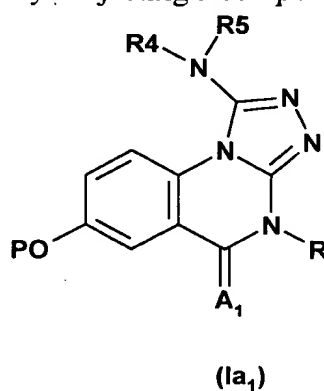
in which  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$ , R,  $R_2$  and  $R_3$  are as defined above,  
with a compound of general formula :



- 15 in which  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above,  
in order to obtain a compound of general formula (I):

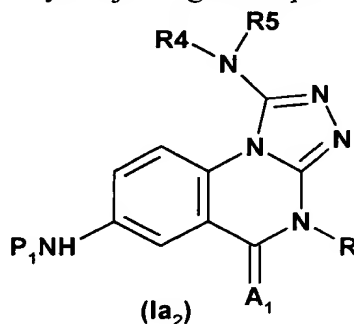


When  $X_1$  is H and  $X_2$  is OH, the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by subjecting a compound of general formula Ia<sub>1</sub> :



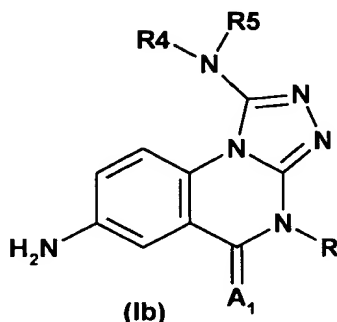
- 5 in which  $A_1$ , R,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above and P is a protecting group, to conditions allowing the removal of the protecting group P in order to obtain a compound of general formula I.

10 When  $X_1$  is H and  $X_2$  is NH<sub>2</sub>, the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by subjecting a compound of general formula Ia<sub>2</sub> :



in which  $A_1$ , R,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above and  $P_1$  is a protecting group, to conditions allowing the removal of the protecting group  $P_1$  in order to obtain a compound of general formula I.

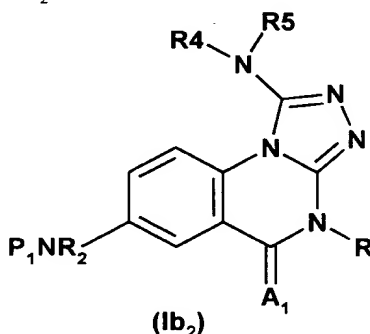
When  $X_1$  is H and  $X_2$  is  $NHR_2$  in which  $R_2$  is as defined above, the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by reacting a compound of general formula Ib :



5 in which  $A_1$ , R,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above,

with a compound of formula  $R_2X_5$  in which  $R_2$  and  $X_5$  are as defined above, in order to obtain a compound of general formula I.

10 Furthermore, when  $X_1$  is H and  $X_2$  is  $NHR_2$  in which  $R_2$  is as defined above, the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained by subjecting a compound of general formula Ib<sub>2</sub> :

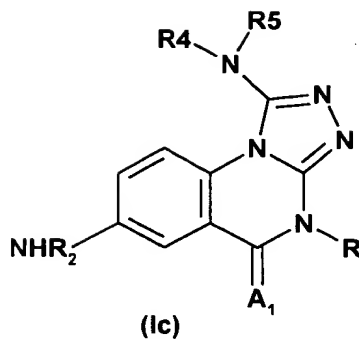


in which  $A_1$ , R,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above and  $P_1$  is a protecting group,

15 to conditions allowing the removal of the protecting group, in order to obtain a compound of general formula I.

When  $X_1$  is H and  $X_2$  is  $NR_2R_x$  in which  $R_2$  is as defined above and  $R_x$  represents  $R_2$  or  $R_3$  as defined above, the compounds of formula I corresponding to this definition can also be

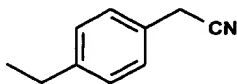
20 obtained in particular by reacting a compound of general formula Ic :



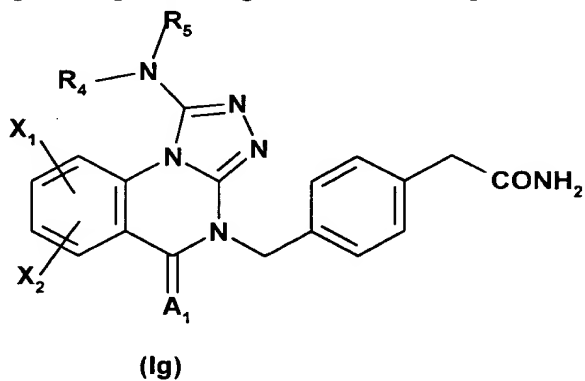
in which  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above,

- 5 with a compound of formula  $R_xX_5$  in which  $R_x$  and  $X_5$  are as defined above, in order to obtain a compound of general formula I.

When  $R$  is



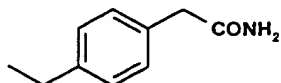
- 10 the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by dehydrating a compound of general formula Ig :



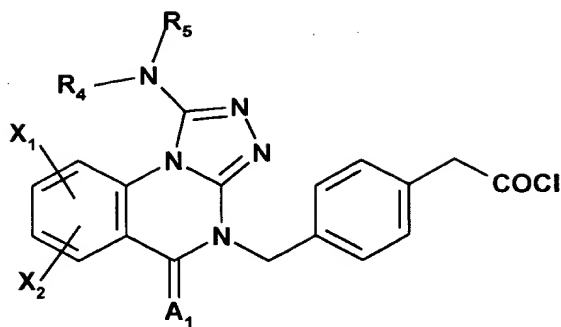
in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above,

- 15 in order to obtain a compound of general formula I.

When  $R$  is



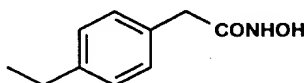
- 20 the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by reacting a compound of general formula If:



(If)

in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above,  
with aqueous ammonia in order to obtain a compound of general formula I.

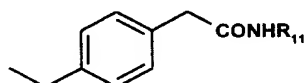
5 When R is



the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by reacting a compound of general formula If with hydroxylamine in order to obtain a compound of general formula I.

10

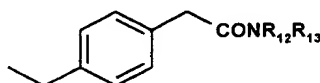
When R is



the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by reacting a compound of general formula If with the compound of formula  $R_{11}NH_2$  in which  $R_{11}$  has the same meaning as  $R_2$ , in order to obtain a compound of general formula I.

15

When R is



the compounds of formula I corresponding to this definition can also be obtained in particular by reacting a compound of general formula If with the compound of formula  $HNR_{12}R_{13}$  in which  $R_{12}$  and  $R_{13}$  have the same meaning as  $R_4$  and  $R_5$ , respectively, in order to obtain a compound of general formula I.

20

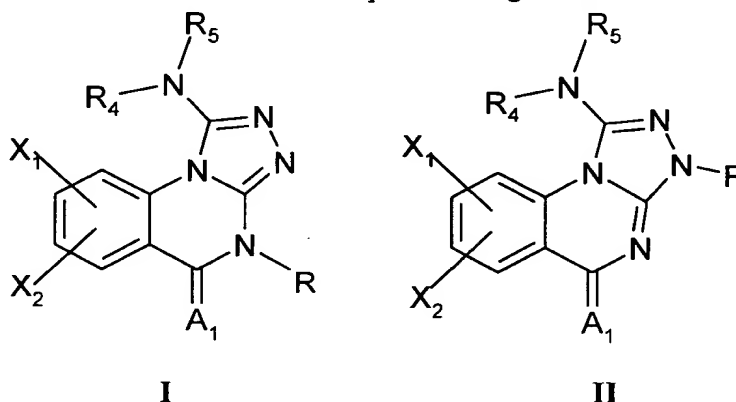
25 The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I or II and a pharmaceutically acceptable excipient.

The invention also relates to the use of a compound of formula I or II for the preparation of a medicinal product intended for the treatment of a disease or complaint which falls within the domain of a therapy by inhibition of phosphodiesterases, and more particularly of PDE4.

The invention also relates to a method for treating a disease or complaint which falls within the domain of therapy by inhibition of phosphodiesterases, and more particularly of PDE4, the said method comprising the administration to a patient of an effective concentration of a compound of formula I or II.

### **Detailed description of the invention**

The present invention thus relates to the compounds of general formula I or II:



in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above.

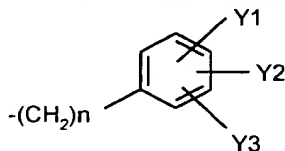
The invention relates particularly to the compounds of general formula I or II, in which:

$A_1$  represents an oxygen atom;

$X_1$  represents a hydrogen atom and  $X_2$  is a halogen, amino, lower alkyl, hydroxyl or  $-NHR_1$  group,  $R_1$  being as defined above;

$R$  represents :

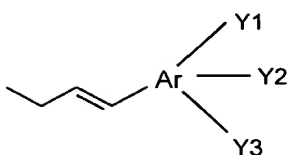
- a lower alkyl, lower alkenyl, arylalkynyl or 2-, 3- or 4-pyridylalkyl group optionally substituted on the pyridine ring with a lower alkyl, a halogen or a hydroxyl;



in which:

-  $n$  is an integer from 1 to 3,

- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom or a lower alkoxy group, more particularly methoxy,
- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 represents a lower alkoxy group, an amino, nitro or hydroxyl group, a group  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ , a group  $(CH_2)_s-CN$  in which s,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  are as defined above, or a lower alkyl group optionally substituted with one or more halogen atoms, the position particularly preferred for the substituent Y3 being position 4, or
- Y1 represents a hydrogen atom and Y2 and Y3, which may be identical or different, represent a hydroxyl, halogen or lower alkoxy group, or



in which :

- Ar is as defined above ;
- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom, or
- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 is lower alkoxy or halogen ;

$R_4$  and  $R_5$  represent :

- lower alkyl when  $R_4$  and  $R_5$  are identical, aralkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl when  $R_4$  and  $R_5$  are different,
- lower alkyl, it being possible for  $R_4$  and  $R_5$  to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally substituted with a lower alkyl, a hydroxyl or a lower alkoxy or bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl or  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , it being possible for two of the atoms in the ring thus formed also to form part of another ring chosen from phenyl and heteroaryl comprising from 4 to 8 atoms including 1 to 4 hetero atoms.

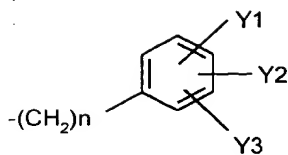
The invention relates more particularly to the compounds of general formula I in which :

$X_1$  represents a hydrogen atom,

$X_2$  represents a halogen, amino, lower alkyl, hydroxyl or  $-NHR_1$  group;

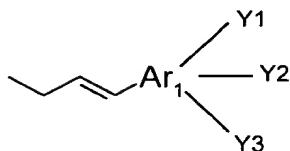
R represents :





in which :

- n is an integer from 1 to 3,
- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom or a lower alkoxy group, more particularly methoxy and in particular 3,4,5-trimethoxy,
- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 represents a lower alkoxy, amino, nitro or hydroxyl group, a lower alkyl group optionally substituted with one or more halogen atoms, a group  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$  in which s is 0 or 1,  $Q_1$  is O,  $-NH-$  or a valency bond,  $Q_2$  is  $-(CH_2)_q-$ , q being equal to 0, 1, 2, 3 or 4 and  $Q_3$  is H, OH or  $-NX_3X_4$  in which  $X_3$  and  $X_4$  are as defined above, a group  $(CH_2)_s-CN$  in which s is 0 or 1, the position particularly preferred for the substituent Y3 being position 4, or
- Y1 represents a hydrogen atom and Y2 and Y3, which may be identical or different, represent a hydroxyl, halogen or lower alkoxy group, or



in which :

- $Ar_1$  is an aromatic ring comprising 6 atoms which can include a nitrogen atom in position 2, 3 or 4 and preferably in position 3 ;
- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom, or
- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 is a lower alkoxy group or a halogen group when  $Ar_1$  does not comprise a nitrogen atom; and

$R_4$  and  $R_5$ , represent :

- lower alkyl when  $R_4$  and  $R_5$  are identical, aralkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl when  $R_4$  and  $R_5$  are different,
- lower alkyl, it being possible for  $R_4$  and  $R_5$  to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally substituted with a lower alkyl, a hydroxyl or a lower alkoxy or bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl or  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , it being possible for two of the atoms in the ring thus formed also to form part of another ring chosen from

phenyl and heteroaryl comprising from 4 to 8 atoms including 1 to 4 hetero atoms.

The invention also relates to compounds of general formula I or II in which :

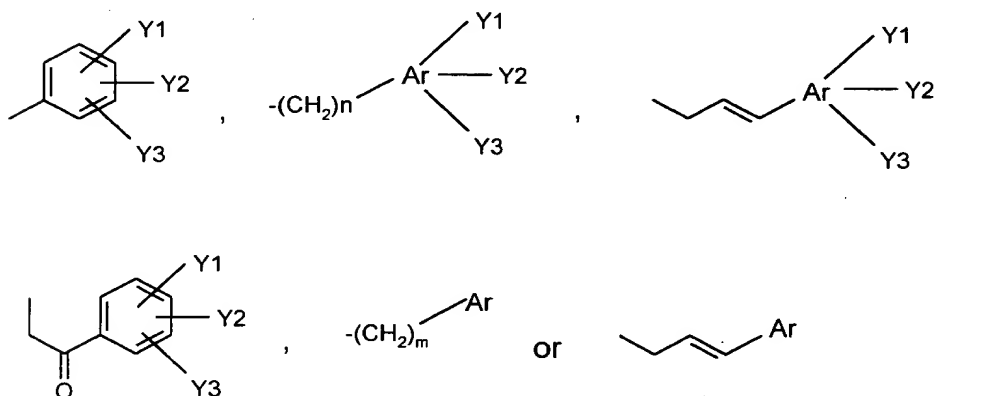
5

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in the summary of the invention ; and

R represents :

10

- lower alkynyl, arylalkynyl, 2-, 3- or 4-pyridylalkyl optionally substituted with a lower alkyl, a lower alkoxy, a hydroxyl group or a halogen,



in which :

15

- n is an integer from 1 to 5 and m is an integer from 3 to 5 ;
- Ar is an aromatic ring comprising 5 or 6 atoms including from 0 to 3 hetero atoms chosen from O, S and N ;
- Y1, Y2 and Y3, which may be identical or different, represent :
  - hydroxyl, mercapto, amino, nitro, halogen,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $(CH_2)_s-CN$ , in which s is an integer from 0 to 6, lower alkyl, lower alkoxy or lower thioalkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms.

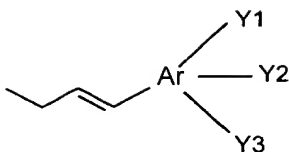
20

In another of its embodiments, the present invention relates to compounds of general formula I or II, in which :

25

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in the summary of the invention ; and

R represents :



in which :

- Ar is an aromatic ring comprising 5 or 6 atoms including from 0 to 3 hetero atoms chosen from O, S and N (the aromatic rings comprising 6 atoms, optionally including a nitrogen atom in position 2, 3 or 4, preferably in position 3, being particularly preferred);
- Y1, Y2 and Y3, which may be identical or different, represent :
  - hydrogen, hydroxyl, mercapto, amino, nitro, halogen, cyano,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$  in which s is an integer from 0 to 6, lower alkyl, lower alkoxy or lower thioalkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms.

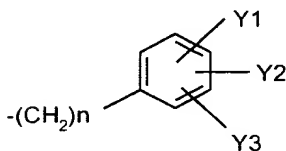
Preferably :

- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom, or
- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 is lower alkoxy or halogen.

In another of its embodiments, the present invention relates to compounds of general formula I or II, in which :

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in the summary of the invention ; and

R represents :



in which :

- n is an integer from 1 to 3 ;
- Y1, Y2 and Y3, which may be identical or different, represent :
  - hydroxyl, mercapto, amino, nitro, halogen,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $(CH_2)_s-CN$  in which s is an integer from 0 to 6, lower alkyl, lower alkoxy or lower thioalkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms.

Preferably :

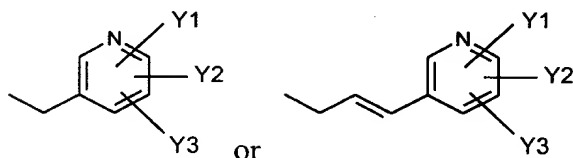
- n is an integer from 1 to 3,

- Y1, Y2 and Y3 each represent a lower alkoxy group, more particularly methoxy and in particular 3,4,5-trimethoxy,
- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 represents a lower alkoxy, cyano, amino, nitro or hydroxyl group, a lower alkyl group optionally substituted with one or more halogen atoms or a group  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$  in which s is 0 or 1,  $Q_1$  is O, -NH- or a valency bond,  $Q_2$  is  $-(CH_2)_q-$ , q being equal to 0, 1, 2, 3 or 4 and  $Q_3$  is H, OH or  $-NX_3X_4$  in which  $X_3$  and  $X_4$  are as defined above, the position particularly preferred for the substituent Y3 being position 4, or
- Y1 represents a hydrogen atom and Y2 and Y3, which may be identical or different, represent a hydroxyl, halogen or lower alkoxy group.

In another of its embodiments, the present invention relates to compounds of general formula I or II in which:

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in the summary of the invention; and

R represents :



in which :

- Y1, Y2 and Y3, which may be identical or different, represent :
  - hydrogen, hydroxyl, mercapto, amino, nitro, halogen,  $-(CH_2)_sCO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,  $(CH_2)_s-CN$ , in which s is an integer from 0 to 6, lower alkyl, lower alkoxy or lower thioalkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms.

Preferably :

- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom, or
- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 is lower alkoxy or halogen.

In another of its embodiments, the present invention relates to compounds of general formula I or II in which :

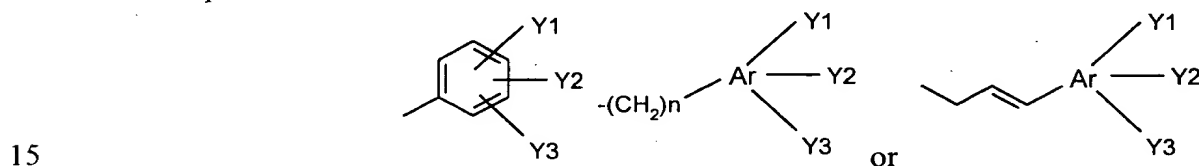
$X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in the summary of the invention ; and :

- when  $X_1$  and  $X_2$  represent hydrogen, R is not alkyl, phenyl, benzyl or allyl,

- when  $X_1$  represents hydrogen and  $X_2$  represents 7-Cl or  $\text{CH}_3$ , R is not an alkyl ;  
and
- when  $X_1$  represents hydrogen,  $X_2$  is not 8-Cl.

5 The invention also relates to a group of compounds of formula I or II which are particularly active as  $\text{TNF}\alpha$  inhibitors and in which :

- $A_1$  is O or S ;
- $X_1$  and  $X_2$ , which may be identical or different, represent :
  - hydrogen, hydroxyl, halogen, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxyl,
  - 10 - lower alkyl, lower alkoxy or  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$  in which m is 0, 1 or 2 and  $\text{R}_8$  is a lower alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms.
  - Preferably,  $X_1$  is H and  $X_2$  is halogen, in particular 7-Br, or lower alkyl, in particular 7- $\text{CH}_3$ .
- R represents:



in which :

- n is an integer from 1 to 5,
- Ar is an aromatic ring comprising 5 or 6 atoms including from 0 to 3 hetero atoms chosen from O, S and N,
- 20 -  $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  and  $\text{Y}_3$ , which may be identical or different, represent :
  - hydrogen, hydroxyl, mercapto, amino, nitro, halogen,  $-(\text{CH}_2)_s\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$  in which s is an integer from 0 to 6 ;
  - lower alkyl, lower alkoxy or  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$  in which m is 0, 1 or 2 and  $\text{R}_8$  is a
  - 25 lower alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms.

The substituents forming the group R which are particularly preferred include cinnamyl, 3-pyridylallyl, para-cyanobenzyl, dimethoxybenzyl and 3-pyridylmethyl.

- 30 -  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$ , which may be identical or different, represent :  
lower alkyl, it being possible for  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl,
- 35 lower alkoxy, phenylalkyl or  $\text{CO}-\text{Q}_1-\text{Q}_2-\text{Q}_3$ . The substituents forming the group

NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, which are particularly preferred include dimethylamino, pyrrolidine and azepanyl.

5 The compounds which are particularly preferred as TNF $\alpha$  inhibitors include the following molecules :

- |     |   |
|-----|---|
| 3   | 7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one     |
| 104 | 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one        |
| 94  | 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one    |
| 101 | 4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile   |
| 85  | 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one             |
| 98  | 7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one          |
| 79  | 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile    |
| 91  | 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyrid-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one             |
| 93  | 4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile |
| 103 | 1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one        |
| 46  | 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile  |
| 35  | 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one         |

Among the groups defined above, the following substituents are particularly preferred :

- In general, for the groups X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> :

- |    |   |
|----|---|
| 10 | - halogen : F, Cl, Br, I, preferably Br and Cl,   |
|    | - lower alkyl : linear or branched containing from 1 to 6, and preferably from 1 to 3 carbon atoms, |

- lower alkoxy : linear or branched containing from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,
  - lower alkylthio : linear or branched containing from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,
  - 5 - lower alkenyl : containing from 3 to 6 and preferably from 3 to 4 carbon atoms, more particularly allyl,
  - lower alkynyl : containing from 3 to 9 carbon atoms, more particularly propargyl and phenylpropargyl,
  - 2-, 3- or 4-pyridylalkyl in which the alkyl contains from 1 to 5 and preferably  
10 from 1 to 3 carbon atoms,
  - aryl : containing from 5 to 8 and preferably 5 or 6 atoms,
  - aralkyl in which the alkyl contains from 1 to 6 and preferably from 1 to 4 carbon atoms,
  - cycloalkyl : containing from 3 to 8 and preferably from 3 to 6 carbon atoms,
  - 15 - cycloalkylalkyl in which the alkyl contains from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms and the cycloalkyl contains from 3 to 8 and preferably from 3 to 6 carbon atoms,
  - lower alkyl, lower alkoxy or lower alkylthio optionally substituted with one or more halogen atoms: trisubstituted groups such as  $-(CH_2)_p-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$   
20 or  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , in which p is an integer from 0 to 3, will be preferred.
- In particular, for the groups  $X_1$  and  $X_2$  :
- $-NH-R_1$ , or  $-NR_2R_3$  : when the lower alkyl is substituted with one or more  
25 groups chosen from halogen, hydroxyl, cyano, lower alkoxy and  $CO-Q_1-Q_2-Q_3$ , the number of substituents ranges between 1 and 4, preferably between 1 and 2,
  - $-NR_2R_3$  : when  $R_2$  and  $R_3$  are linked to form a ring, this ring is characterized in that it preferably comprises :
    - between 1 and 4 and more particularly between 1 and 2 hetero atoms chosen  
30 from O, S and N, the cyclic substituents of this type preferably being saturated rings of the type  $C_mN$  in which m is an integer from 2 to 7, preferably from 4 to 6, the rings which are particularly preferred being chosen from the group comprising pyrrolidine, piperidine, homopiperidine or cyclooctylamine and
    - between 0 and 4, preferably between 0 and 2, more particularly between 1 and  
35 2 substituents chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy and  $-CO-Q_1-Q_2-Q_3$ ,
  - the groups  $X_1$  and  $X_2$  are particularly located in positions 7 and 8 of the aromatic ring of the compounds of formulae I and II to which they are linked.

- In particular, for the group R :

- the substituents Y1, Y2 and Y3 are particularly located in position 3 and/or 4 of the aromatic ring to which they are attached.

5

- Particularly, for the groups R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> :

- when R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are linked to form a ring, this ring is characterized in that it preferably comprises :

10

- between 1 and 4 hetero atoms chosen from O, S and N, the cyclic substituents of this type preferably being saturated rings of the type C<sub>m</sub>N, m being an integer from 2 to 7, the rings particularly preferred being chosen from the group comprising pyrrolidine, piperidine, homopiperidine and cyclooctylamine, and

15

- between 0 and 4 and preferably between 0 and 2 substituents chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy and -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>.

The following compounds are among the preferred compounds of the present invention :

- 1 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 2 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 3 7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4 7-Bromo-4-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 5 7-Bromo-3-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 6 1-Azepan-1-yl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 8 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 9 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



- 10 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 11 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 12 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-bromobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 13 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 14 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 15 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 16 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 17 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 18 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 19 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dichlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 20 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 21 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 22 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 23 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 24 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 25 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 26 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylpropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 27 1-Azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 28 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 29 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 30 5-[(1-(azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)acetyl]-2-methoxybenzoic acid methyl ester
- 31 7-Chloro-4-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 32 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 33 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 34 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 35 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 36 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-pyridinylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 37 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 38 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-chlorophenyl)-allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 39 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-methoxyphenyl)-allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 40 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 41 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 42 7-Bromo-4-(4-methylbenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 43 7-Bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 44 7-Bromo-4-(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 45 3-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 46 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 47 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoic acid methyl ester
- 48 7-Bromo-4-(4-nitrobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 49 7-Bromo-4-(4-methoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 50 Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl ester
- 51 7-Bromo-4-(4-hydroxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 52 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 53 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 54 7-Bromo-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 55 7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 56 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 57 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 58 7-Bromo-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 59 7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chlorophenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 60 7-Bromo-4-[3-(4-methoxyphenyl)-allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 61 7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 62 7-Bromo-4-((E)-3-pyrid-4-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 63 7-Bromo-4-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 64 7-Bromo-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 65 7-Bromo-4-cyclopentylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 66 7-Bromo-4-butyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 67 7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 68 7-Bromo-4-(2-hydroxyethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 69 7-Bromo-4-(2-diethylaminoethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 70 7-Bromo-4-prop-2-ynyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 71 7-Bromo-4-(2-phenoxyethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 72 7-Bromo-4-(2-phenylsulphenylethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 73 (7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)phenylacetic acid methyl ester
- 74 4-(7-Bromo-5-oxo-1-piperid-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 75 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-piperid-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 76 1-(piperid-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 77 7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 78 Bromo-dimethylamino-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 79 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 80 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 81 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoic acid methyl ester
- 82 [4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 83 [4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetonitrile
- 84 7-Bromo-1-dimethylamino-4-pyrid-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 85 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 86 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 87 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 88 7-Bromo-1-dimethylamino-4-prop-2-ynyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 89 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 90 (7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)phenylacetic acid methyl ester
- 91 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyrid-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 92 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 93 4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 94 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 95 4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoic acid methyl ester
- 96 [4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 97 7-Methyl-4-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 98 7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 99 [4-(7-Methyl-5-oxo-1-thiomorpholin-4-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 100 7-Methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 101 4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 102 [4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 103 1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 104 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 105 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 106 1-(azepan-1-yl)-8-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 107 4-(4-Cyanobenzyl)-1-dimethylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 108 7-Hydroxy-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 109 1-(azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 110 3-Allyl-1-azepan-1-yl-7-chloro-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 111 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-benzyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 112 1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methylbenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 113 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 114 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 115 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 116 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-bromobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 117 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 118 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 119 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-cyanobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 120 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 121 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 122 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 123 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dichlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 124 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 125 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 126 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 127 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-phenylethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 128 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 129 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 130 1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 131 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 132 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 133 5-[(1-(azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)acetyl]-2-methoxybenzoic acid methyl ester
- 134 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 135 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 136 4-(1-(azepan-1-yl)-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)benzonitrile
- 137 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 138 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydro-azepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 139 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-3-(pyrid-3-ylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 140 1-Azepan-1-yl-7-bromo-3-((E)-3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 141 7-Bromo-3-((E)-3-phenylallyl)-1-piperid-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 142 7-bromo-3-(4-chlorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 143 7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 144 4-(7-bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)benzonitrile
- 145 4-(7-bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)benzoic acid methyl ester



- 146 7-Bromo-3-(4-methoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 147 Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)phenyl ester
- 148 7-Bromo-1-dimethylamino-3-(4-hydroxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 149 3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 150 7-bromo-3-(3,5-dimethoxybenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 151 7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 152 7-Bromo-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 153 7-bromo-3-(n-butyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 154 (7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)phenylacetic acid methyl ester
- 155 7-Bromo-1-dimethylamino-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 156 (7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)phenylacetic acid methyl ester
- 157 1-(azepan-1-yl)-7-methyl-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 158 7-methyl-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 159 1-(azepan-1-yl)-3,8-dimethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 160 1-Azepan-1-yl-8-methyl-3-((E)-3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 161 7-hydroxy-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 162 1,8-bis(azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 163 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 164 4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 165 4-Benzyl-7-bromo-1-(butyl-methyl-amino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 166 4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 167 7-chloro-1-dibutylamino-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 168 7-chloro-4-methyl-1-(piperid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 169 7-Chloro-4-methyl-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 170 7-Chloro-4-methyl-1-(1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 171 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 172 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 173 4-benzyl-7-chloro-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 174 4-benzyl-7-chloro-1-(piperid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 175 1-(azepan-1-yl)-8-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 176 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 177 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 178 4-benzyl-7-bromo-1-(piperid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 179 4-Benzyl-7-bromo-1-dimethylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 180 4-Benzyl-7-bromo-1-morpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 181 4-Benzyl-7-bromo-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 182 4-Benzyl-7-bromo-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 183 4-Benzyl-7-bromo-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 184 4-Benzyl-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 185 4-Benzyl-7-bromo-1-(3,6-dihydro-2H-pyrid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 186 4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydropyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 187 4-Benzyl-7-bromo-1-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 188 4-Benzyl-7-bromo-1-methylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 189 4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 190 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 191 4-Benzyl-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 192 4-Benzyl-1-dimethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 193 4-Benzyl-7-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 194 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-8-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 195 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methoxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 196 4-Benzyl-7-methoxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 197 4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 198 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 199 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 200 1-(azepan-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 201 1-(azepan-1-yl)-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 202 1-(azepan-1-yl)-6-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 203 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 204 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 205 7-chloro-4-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 206 7-chloro-4-methyl-1-(morpholin-4-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 207 1-(azocan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 208 7-chloro-1-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 209 7-chloro-1-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 210 1-(4-benzylpiperid-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 211 7-chloro-4-methyl-1-(1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 212 1-(azepan-1-yl)-7-fluoro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 213 1-(azepan-1-yl)-7-iodo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 214 1-(azepan-1-yl)-7-methoxy-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 215 4-Benzyl-7-bromo-1-(ethylmethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 216 4-Benzyl-1-diethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 217 4-Benzyl-7-bromo-1-pyrrol-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 218 4-(4-Aminobenzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 219 4-Benzyl-7-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 220 4-(7-Hydroxy-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 221 N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)acetamide
- 222 N-[5-Oxo-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl]acetamide
- 223 7-Amino-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 224 7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 225 7-Amino-4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 226 4-(7-Amino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 227 7-Amino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 228 4-(7-Amino-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 229 7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 230 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 231 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 232 4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 233 4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 234 4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 235 N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)methanesulphonamide
- 236 4-Benzyl-7-dimethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 237 4-Benzyl-1-dimethylamino-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile
- 238 4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carboxylic acid
- 239 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid methyl ester
- 240 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N-methylacetamide
- 241 2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetamide
- 242 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N,N-dimethylacetamide
- 243 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N-hydroxyacetamide
- 244 4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 245 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 246 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione
- 247 4-benzyl-7-(N,N-dimethylsulphonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Among the compounds mentioned above, the following compounds are preferred :

- 1 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 3 7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 11 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 13 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 20 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 22 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 32 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chlorophenylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 34 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 35 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 37 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 40 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 41 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 42 7-Bromo-4-(4-methylbenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 43 7-Bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 44 7-Bromo-4-(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 46 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile

- 47 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoic acid methyl ester
- 48 7-Bromo-4-(4-nitrobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 49 7-Bromo-4-(4-methoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 50 Acetic acid 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl ester
- 51 7-Bromo-4-(4-hydroxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 52 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 57 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 59 7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chlorophenyl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 60 7-Bromo-4-[3-(4-methoxyphenyl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 61 7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 62 7-Bromo-4-((E)-3-pyrid-4-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 75 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-piperid-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 76 1-(piperid-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 78 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 79 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 80 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 81 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoic acid methyl ester



- 83 [4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetonitrile
- 85 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 89 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenyl-prop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 92 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 94 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 96 [4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 98 7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 102 [4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 103 1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 104 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 138 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydroazepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)phenyl]acetic acid
- 164 4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 186 4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydropyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 189 4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 190 1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 218 4-(4-Aminobenzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 223 7-Amino-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 224 7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 227 7-Amino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 229 7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 230 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 231 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 232 4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 233 4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 234 4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 239 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid methyl ester
- 240 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N-methylacetamide
- 241 2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetamide
- 242 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N,N-dimethylacetamide
- 243 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N-hydroxyacetamide
- 246 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

Among the compounds mentioned above, the following compounds are particularly preferred :

- 3 7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 20 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 22 1-(azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 34 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 35 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 37 1-(azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 40 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 41 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 42 7-Bromo-4-(4-methylbenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 43 7-Bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 52 7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 57 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 61 7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 76 1-(piperid-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 79 4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 81 4-(Bromo-dimethylaminooxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoic acid methyl ester
- 85 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 89 7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylprop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 92 1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 94 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 98 7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 223 7-Amino-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 227 7-Amino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 230 4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 231 4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile
- 239 [4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid methyl ester
- 240 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N-methylacetamide
- 242 2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-N,N-dimethylacetamide
- 246 1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

The invention also relates to the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I or II. A review of the pharmaceutically acceptable salts will be found in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. However, the expression "pharmacologically acceptable salt of a compound of formula I or II containing a basic function" means the addition salts of the compounds of formula I or II which are formed from non-toxic inorganic or organic acids such as, for example, the hydrobromic, hydrochloric, sulphuric, phosphoric, nitric, acetic, succinic, tartaric, citric, maleic, hydroxymaleic, benzoic, fumaric, toluenesulphonic and isethionic acid salts and the like. The various quaternary ammonium salts of derivatives I or II are also included in this category of compounds of the invention. Also, the expression "pharmacologically acceptable salt of a compound of formula I or II containing an acidic function" means the usual salts of the compounds of formula I or II which are formed from non-toxic inorganic or organic bases such as, for example, alkali metal and alkaline-earth

metal (sodium, potassium, magnesium and calcium) hydroxides, amines (dibenzylethylenediamine, trimethylamine, piperidine, pyrrolidine, benzylamine and the like) or quaternary ammonium hydroxides such as tetramethylammonium hydroxide.

- 5 As mentioned previously, the compounds of formulae I and II of the present invention are inhibitors of the enzyme phosphodiesterase and particularly of the enzyme phosphodiesterase 4 (PDE4).

10 In this respect, their use is recommended in the treatment of conditions or complaints which fall within the domain of a treatment by inhibition of PDE4. By way of example, the use of the compounds of the present invention may be recommended in the treatment of septicaemia, multiple organ failure syndrome, asthma, chronic bronchitis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (or COPD), allergic rhinitis, atopic dermatitis, pulmonary hypertension, cardiac or pulmonary insufficiency, congestive cardiac  
15 insufficiency, psoriasis, inflammatory conditions of the digestive system such as haemorrhagic rectocolitis and Crohn's disease, conditions associated with a high level of TNF- $\alpha$  such as acute respiratory distress syndrome in adults and acute pancreatitis, rheumatoid arthritis, osteoporosis, multiple sclerosis and depression.

The PDE4 inhibitors of the present invention can also be used for the treatment of acute  
20 pulmonary attack, ischaemia-induced neuronal damage, diabetes and chronic lymphoid leukaemia, and to attenuate the development of phenomena of tolerance or dependency on morphine. The compounds of the invention can also contribute towards reducing the losses of behavioural memory as observed, for example, in patients suffering from Alzheimer's disease.

25 The use of the compounds of the present invention may also be envisaged in the field of urology, more particularly in the treatment of complaints of the prostate such as benign hypertrophy of the prostate or for the prevention of premature labour, for example by inhibiting the onset of contractions before term, preferably by the action of a PDE4 inhibitor on the myometrium.

30

### **Structure-activity analysis of the compounds of formulae I and II**

Without wishing to be bound by a definitive theory, the inventors are of the opinion that the structural parameters mentioned below can be considered in order to guide a person  
35 skilled in the art in the choice of the combination of substituents which, beyond the preferred compounds described in the present application, may allow not only an optimization of the inhibitory activity of PDE4, but also better optimization of important

additional parameters such as the solubility, the bioavailability and the toxicity of the compounds envisaged.

5 Firstly, the inventors are of the opinion that the catalytic site of the enzyme PDE4 is large enough to accommodate overall a fairly wide range of structural changes in the substituents of the compounds of the invention which may be linked to this site. In this regard, the inventors consider that the compounds of the present invention probably have the capacity of interacting with at least three separate points of the catalytic site of the isoenzyme PDE4. A first point of interaction is thought to be the aromatic ring comprising the  
10 substituents  $X_1$  and  $X_2$ . A second point of interaction is quite probably the substituent R while the third point of interaction is probably the group  $NR_4R_5$ . The potential functionality of each of these binding points is proposed below.

15 However, it is important to point out here that the points of interaction listed above are not necessarily given in increasing or decreasing order of importance as regards their effect on the inhibitory activity of the compounds of the invention. In fact, it appears possible that each of these points of interaction participates differently in the overall pharmacological properties of these compounds.

20 The first point of interaction listed above is thought to be the aromatic nucleus comprising the substituents  $X_1$  and  $X_2$ . This aromatic nucleus is thought to participate in the binding of the compounds of the invention to the catalytic site of the enzyme PDE4, and it appears to be possible to modulate this binding by the choice of the substituents  $X_1$  and  $X_2$ .

25 The experiments carried out hitherto by the inventors tend to show that the substituents  $X_1$  and  $X_2$  currently preferred are those for which  $X_1$  is hydrogen and  $X_2$  is chosen from halogen, more particularly Br and Cl, methyl, hydroxyl, amino and alkylamino. It is thus observed that among the preferred substituents of  $X_2$ , both electron-donating groups (e.g. methyl) and electron-withdrawing groups (e.g. Br, Cl) are found. It thus appears unlikely  
30 that  $X_2$  can be chosen solely as a function of the electronic properties of the recommended substituent. The inventors are of the opinion that the important selection criteria firstly concern the position of the substituent on the aromatic nucleus, and then certain parameters such as the steric bulk of the substituent or the presence of a proton-donating or proton-accepting atom.

35 However, it appears to be accepted that the position of the substituents  $X_1$  and  $X_2$  on the aromatic nucleus can have an influence on the final activity of the compounds of the invention. By way of example, compounds comprising a substituent other than hydrogen in

position 7 are generally more active than the same compounds comprising this substituent in position 8. It thus appears probable that the choice and position of the substituents  $X_1$  and  $X_2$  makes it possible to shift the aromatic nucleus inside a cavity of the catalytic site of PDE4 and consequently modulate the inhibitory activity of the compounds of the invention. Furthermore, it appears that the compounds comprising a substituent in position 7 are more selective for the subtype PDE4 with respect to the other isoenzymes PDE5, PDE3 and PDE1 than compounds comprising a substituent in position 8. The latter compounds have PDE4-inhibiting activity (although weaker), but they appear to be less selective with respect to the other isoenzymes. However, it also appears clear that although  $X_1$  and  $X_2$  can be chosen from a considerable number of substituents, better tolerance as regards this choice will be obtained if the substituent R is well targeted.

The second point of interaction of the compounds of the present invention with the enzyme PDE4 is thought to be substituent R. The inventors believe that it is quite probably the most important point of attachment of the molecule to the enzyme. In fact, it appears likely that this second point of interaction is in a vast cavity inside the catalytic site of PDE4. It is thus of fundamental importance for the substituent R to be able to attach to the catalytic site. However, the choice of groups included in the definition of R given above appears to demonstrate a certain flexibility as regards the attachment of R to this second binding site. In other words, it would appear to be possible to obtain inhibitory activity of PDE4 with compounds possessing substituents R that are structurally quite different. By way of example, it will be preferred to use a substituent comprising an aromatic nucleus, which is itself preferably substituted, and separated from the main heterocycle by a chain comprising between 1 and 4 atoms, in particular carbon atoms, the said substituent having a relatively variable orientation in space. This observation appears to open the way to the possibility of more subtly modulating the overall properties of the compounds of the invention.

The inventors are in fact of the opinion that although the substituent R quite probably remains a deciding factor in the PDE4-inhibiting activity of the compounds of the invention, it is probably possible to vary it and thus to act on important additional pharmacological parameters without substantially impairing this inhibitory activity. By way of example, compounds respectively comprising a  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  or a substituted benzyl group, preferably substituted in position 4 (the other substituents being identical for the two compounds), in the substituent R have a PDE4-inhibiting activity of the same order of magnitude.

The third site of interaction of the compounds of the invention with PDE4 is quite probably the group  $-NR_4R_5$ . The inventors are of the opinion that this is probably a much more specific binding site than the two sites described above, although the displacement of the substituent R in the enzymatic cavity can, however, have an influence on the specificity of this third site. The compounds of the invention having the best inhibitory activities are those for which  $R_4$  and  $R_5$ , which each represent a lower alkyl, are linked to form a ring, preferably a ring containing between 5 and 8 carbon atoms, more particularly a ring containing 5 or 7 carbon atoms. The margin for manoeuvre of a person skilled in the art as regards the variation of this groups thus appears to be more limited.

In summary, the experiments carried out by the inventors with the compounds of the present invention appear to show that the size of the catalytic site of PDE4 is large enough to accommodate several structural changes in the three binding sites described above. However, the greatest margin for manoeuvre nonetheless appears to be in the variation of the substituent R.

#### **Pharmaceutical formulation of the compounds of the invention**

The compounds of the invention are administered in the form of compositions that are suitable for the nature and seriousness of the complaint to be treated. The daily dosage in man is usually between 2 mg and 1 g of product which can be absorbed in one or more intakes. The compositions are prepared by methods that are common to those skilled in the art and generally comprise 0.5% to 60% by weight of active principle (compound of formula I) and 40% to 99.5% by weight of pharmaceutically suitable vehicle.

The compositions of the present invention are thus prepared in forms that are compatible with the desired route of administration. For example, the following pharmaceutical forms may be envisaged, although the list given below is not limiting :

##### **1) Forms for oral administration :**

Drinkable solutions, suspensions, sachets of powder for drinkable solution, sachets of powder for drinkable suspension, gel capsules, gastro-resistant gel capsules, sustained-release forms, emulsions, HPMR wafer capsules or gel capsules, lyophilizates to be melted under the tongue.

##### **2) Forms for parenteral administration :**

Intravenous route :



Aqueous solutions, water/co-solvent solutions, solutions using one or more solubilizing agents, colloidal suspensions, emulsions, nanoparticulate suspensions which can be used for the injection of sustained-release forms, dispersed forms and liposomes

5     Subcutaneous/intramuscular route :

In addition to the forms which can be used intravenously and which can also be used for the subcutaneous and intramuscular routes, other types of form such as suspensions, dispersed forms, sustained-release gels and sustained-release implants, can also be used.

10    3) Forms for topical administration :

Among the topical forms most commonly used are creams, gels (aqueous phases gelled with polymers), patches, which are dressings to be stuck directly on the skin and which can be used to treat dermatitides without percutaneous penetration of the active substance, sprays, emulsions and solutions.

15

4) Forms for pulmonary administration :

Included in this category are forms such as solutions for aerosols, powders for inhalers and other appropriate forms.

20    5) Forms for nasal administration :

This especially concerns solutions for nose drops.

6) Forms for rectal administration :

Mention will be made, inter alia, of suppositories and gels.

25

It may be envisaged to use forms allowing the administration of ophthalmic solutions or allowing the vaginal administration of the active principle.

30

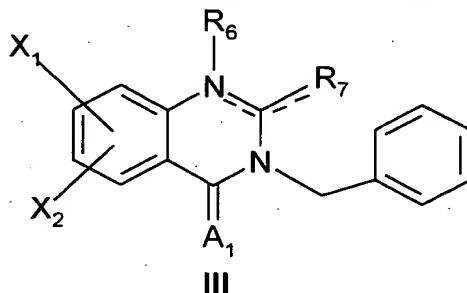
Another important category of pharmaceutical form which can be used in the context of the present invention concerns forms for improving the solubility of the active principle. By way of example, it may be envisaged to use aqueous solutions of cyclodextrin, and more particularly forms comprising hydroxypropyl beta-cyclodextrin. A detailed review of this type of pharmaceutical form is presented in the article published under the reference *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1142-1169, 85 (11), 1996, and incorporated by way of reference in the present application.

35

The various pharmaceutical forms recommended above are described in detail in the book « Pharmacie galénique [Pharmaceutical pharmacy] » by A. LEHIR (*published by Masson, 1992 (6<sup>th</sup> edition*), which is incorporated by way of reference in the present application.

## 5 Intermediate compounds

The present invention also relates to the intermediate compounds of general formula III :



10 in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_6$  and  $R_7$  are as defined above.

The invention relates particularly to the intermediate compounds of general formula III in which :

15  $X_1$  and  $X_2$  are as defined above, and

$R_7$  is linked to the nitrogen at  $R_6$  to form a triazole, substituted in position 1 with a Br, Cl, mercapto or lower thioalkyl, preferably  $CH_3-S$ , group.

The following substituents are particularly preferred among the groups defined above :

20 - In general, for the groups  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_6$  and  $R_7$  :

- halogen : F, Cl, Br, I, preferably Br and Cl,

- lower alkyl : linear or branched containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,

25 - lower alkoxy : linear or branched comprising from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,

- lower thioalkyl : linear or branched comprising from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms.

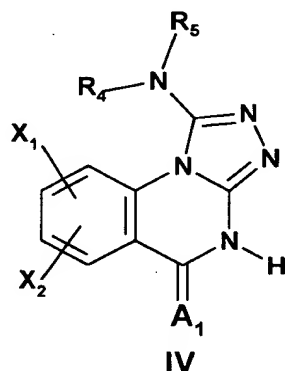
- In particular, for the groups  $X_1$  and  $X_2$  :

30  $X_1$  and  $X_2$  are particularly located in positions 6 and 7 of the main quinazolinone ring.

- In particular, for the groups  $R_6$  and  $R_7$  :

when  $R_7$  is linked to the nitrogen at  $R_6$  to form a ring, the ring formed is preferably a triazole, substituted in position 1 with a Br, Cl, mercapto or lower thioalkyl, preferably  $\text{CH}_3\text{-S-}$ , group.

- 5 A second series of intermediates comprises compounds having the general formula IV below :



in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above.

- 10 For the above groups, the following substituents are particularly preferred :

- In general, for the groups  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  and  $R_5$  :

- halogen : F, Cl, Br, I, preferably Br and Cl,
- lower alkyl : linear or branched containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,
- lower alkoxy : linear or branched containing from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms ,
- lower alkyl, it being possible for  $R_4$  and  $R_5$  to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl or  $\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , it being possible for two of the atoms in the ring thus formed also to form part of another ring chosen from phenyl and heteroaryl containing from 4 to 8 atoms including 1 to 4 hetero atoms.

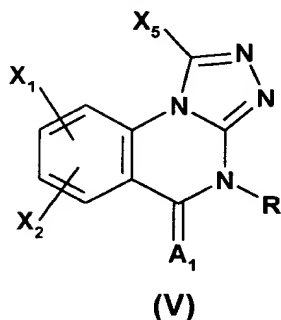
- In particular, for the groups  $X_1$  and  $X_2$  :

$X_1$  and  $X_2$  are particularly located in positions 6 and 7 of the main quinazolinone ring.

- 30 - In particular, for the groups  $R_4$  and  $R_5$  :

5  $R_4$  and  $R_5$  are lower alkyl, it being possible for  $R_4$  and  $R_5$  to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N, substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl and lower alkoxy. The substituents forming the group  $NR_4R_5$  which are particularly preferred include pyrrolidine, 3-hydroxypyrrolidine, thiamorpholine, dimethylamino, azepanyl and piperidyl.

A third series of intermediates comprises compounds having the general formula V below :



10 in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  and R are as defined above.

The following substituents are particularly preferred for the above groups :

- In general, for the groups  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_5$  :

- halogen : F, Cl, Br, I, preferably Br and Cl,
- 15 - lower alkyl : linear or branched containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,
- lower alkoxy : linear or branched containing from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms.

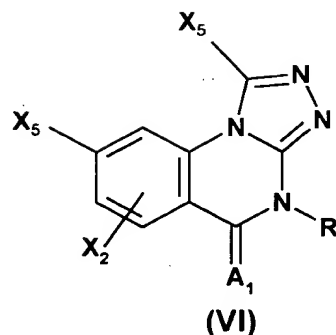
20 - In particular, for the groups  $X_1$  and  $X_2$  :

$X_1$  and  $X_2$  are particularly located in positions 6 and 7 of the main quinazolinone ring.

- In particular, for the group  $X_5$  :  $X_5$  is F, Br or Cl.

25

A fourth series of intermediates comprises compounds having the general formula VI below :

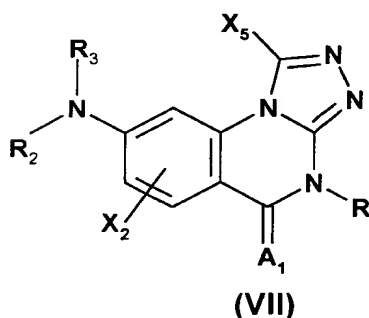


in which  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$  and R are as defined above.

The following substituents are particularly preferred for the above groups :

- 5 - In general, for the groups  $X_2$  and  $X_5$  :
- halogen : F, Cl, Br, I, preferably Br and Cl,
  - lower alkyl : linear or branched containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,
  - lower alkoxy : linear or branched containing from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms.
- 10
- In particular, for the group  $X_2$  :
- $X_2$  is particularly located in position 7 of the main quinazolinone ring.
- 15 - In particular, for the group  $X_5$  :  $X_5$  is F, Br or Cl.

A fifth series of intermediates comprises compounds having the general formula VII below :



20 in which  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are as defined above.

The following substituents are particularly preferred for the above groups :

- In general, for the groups  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $R_2$  and  $R_3$  :
- halogen : F, Cl, Br, I, preferably Br and Cl,
  - lower alkyl : linear or branched containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,
- 25

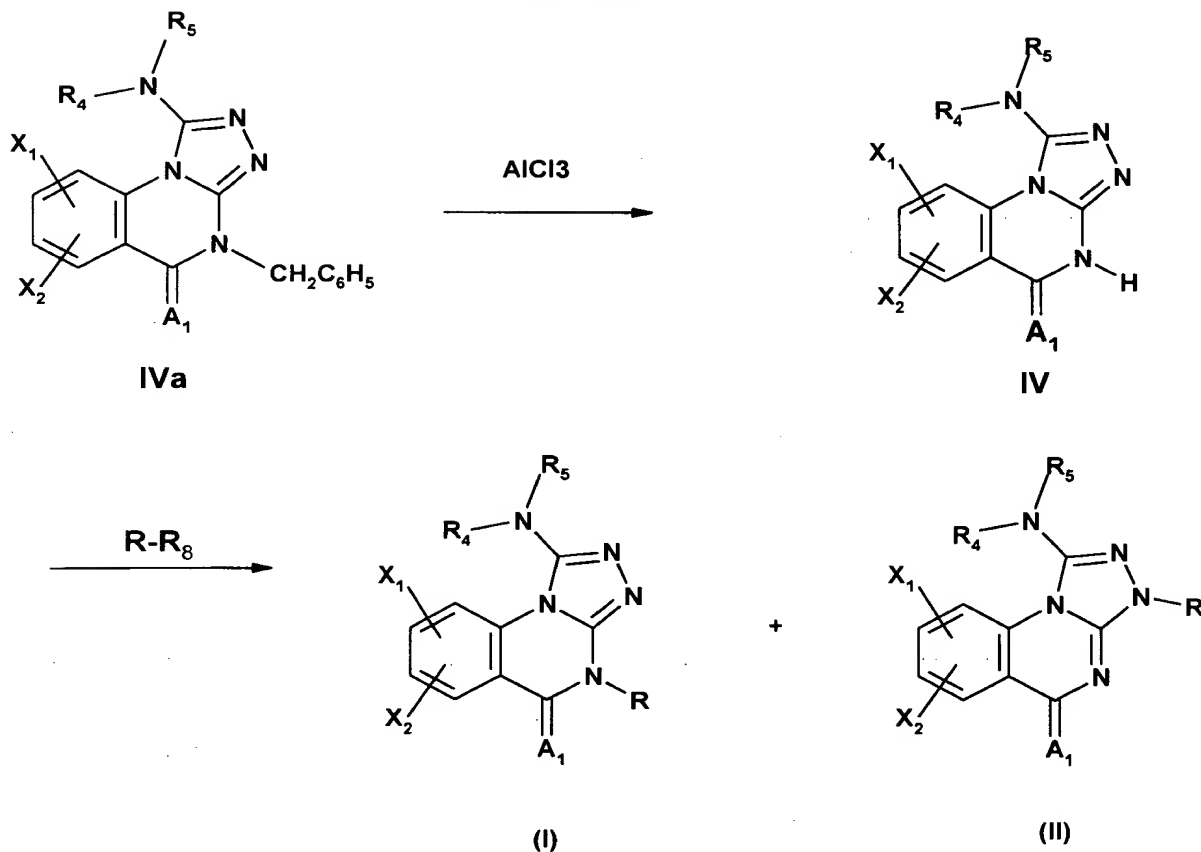
- lower alkoxy : linear or branched containing from 1 to 5 and preferably from 1 to 3 carbon atoms,
  - hydrogen, lower alkyl, optionally substituted with one or more hydroxyl, halogen, cyano, lower alkoxy or  $-\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$  groups, if being possible for  $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$  to be linked to form a ring comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy and  $-\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ .
- 10    - In particular, for the group  $\text{X}_2$  :  
           $\text{X}_2$  is particularly located in position 7 of the main quinazolinone ring.
- In particular, for the group  $\text{X}_5$  :  $\text{X}_5$  is F, Br or Cl.
- 15    - In particular, for the groups  $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$  :  
           $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$ , which may be identical or different, are hydrogen or lower alkyl or  $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$  are linked to form a ring comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy and  $-\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ . Among the  
20    embodiments particularly preferred for the substituents  $\text{NR}_2\text{R}_3$  are azepanyl, pyrrolidine,  $\text{NH}_2$  and  $\text{NHCH}_3$  groups.

#### **Processes for synthesizing the compounds of formulae I and II**

- 25    A) The compounds of the present invention can be obtained by carrying out several synthetic processes. A number of these synthetic processes are described below.

The compounds of the present invention can firstly be obtained in a convergent manner by the method represented in Scheme 1.

SCHEME 1



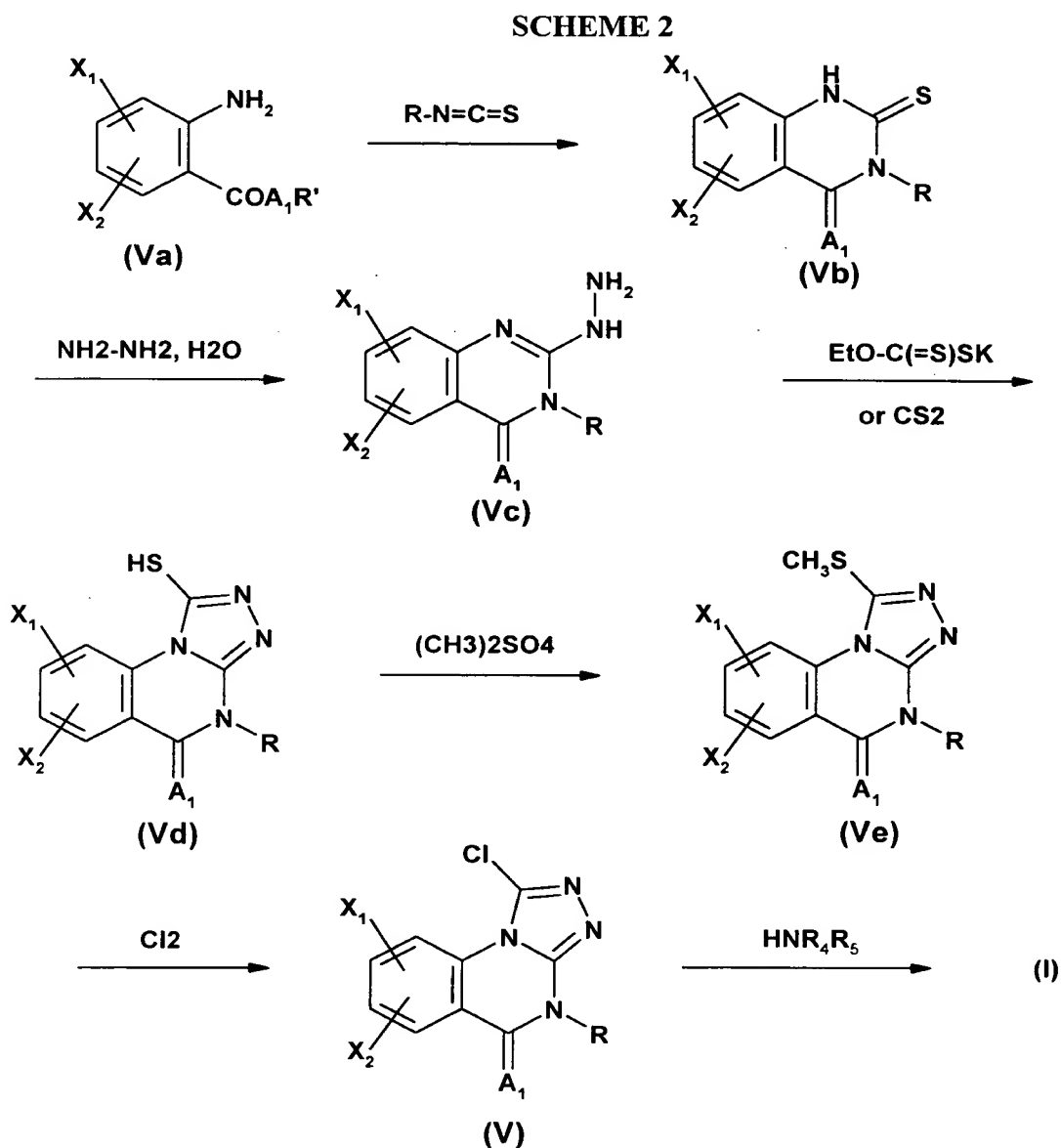
in which  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{A}_1$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  are as defined above and  $\text{R}_8$  represents Cl, Br,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  
 5  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  or  $\text{OSO}_2\text{Ar}$ .

4-Benzyl-1-aminotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (IVa) is treated with  
 aluminium trichloride in an aromatic solvent such as benzene or toluene to give the  
 corresponding N-debenzylated compound (IV). This is then treated with a halide or a  
 10 sulphonate chosen as a function of the desired substituent R under basic conditions ; for  
 example sodium hydride in a solvent such as 1,2-dimethoxyethane (DME) or caesium  
 carbonate in dimethylformamide, to give the 1-aminotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones of  
 formulae (I) and (II).

In fact, as a function of the basic conditions used, the alkylation is not particularly  
 15 regioselective in certain cases. A mixture of  $\text{N}_4$  and  $\text{N}_3$  regioisomers, (I) and (II),  
 respectively, is thus obtained.

The 2 compounds are generally separated by conventional chromatographic techniques.

B) Another example of a synthetic method used to construct the suitably substituted triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione unit of formula (I) is illustrated in Scheme 2 :



in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$ , and  $R_5$  are as defined above, and  $R'$  represents a linear or branched lower alkyl group containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms.

An anthranilic acid or ester suitably substituted on the aromatic ring (Va) is first converted into the corresponding 2-thioquinazolin-4-one (Vb) and/or -4-thione by cyclization using an alkyl, aryl or aralkyl isothiocyanate, in a solvent such as acetic acid or pyridine.



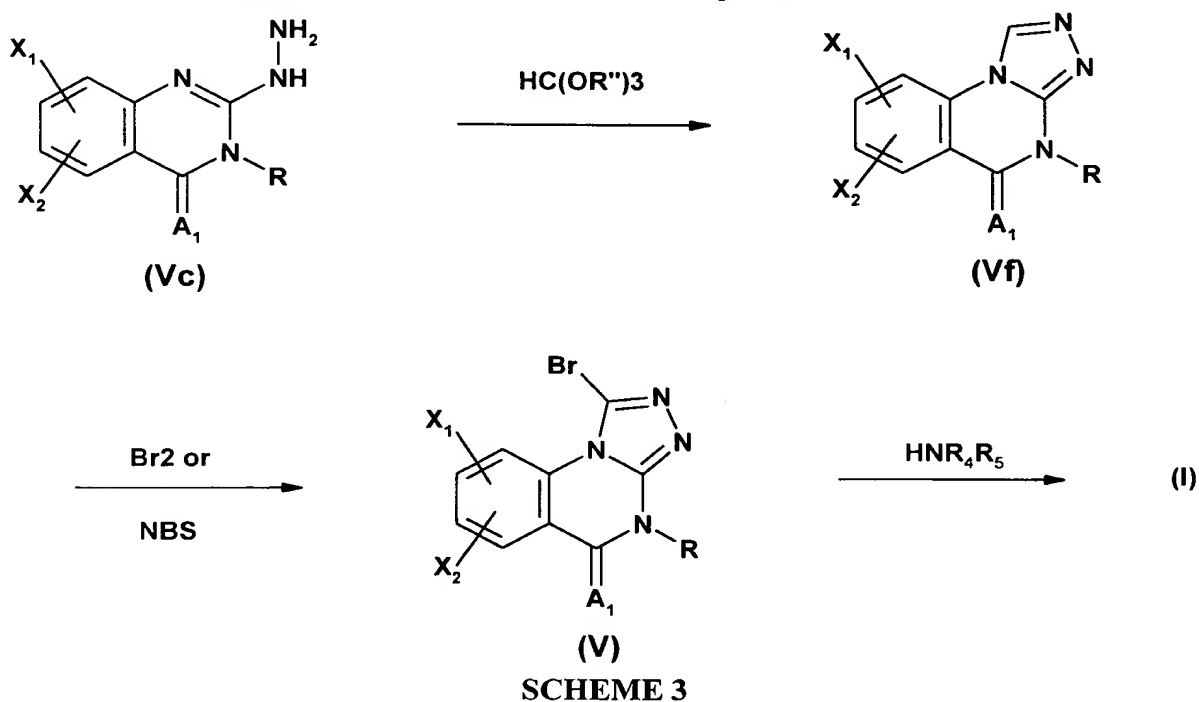
The thioquinazolin-4-one and/or -4-thione (Vb) is treated with hydrazine hydrate to give the 2-hydrazinoquinazolin-4-one and/or -4-thione (Vc) which is in turn cyclized into the 1-mercaptotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (Vd) by the action of potassium xanthogenate or other reagents such as CS<sub>2</sub>.

- 5 By the action of an alkylating agent such as dimethyl sulphate, the thiol (VI) is converted into the 1-methylthio derivative (Ve) which is then converted, by means of chlorine, into the 1-chlorotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (V).

The latter compound is treated with a primary or secondary amine to finally give the 1-aminotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one of formule (I).

10

C) Another advantageous method in certain cases is represented in Scheme 3.



SCHEME 3

- 15 in which X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>, R, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are as defined above, and R'' represents a linear or branched lower alkyl containing from 1 to 6 and preferably from 1 to 3 carbon atoms, such as CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

- 20 The 2-hydrazinoquinazolin-4-one and/or -4-thione (Vc), obtained from an anthranilate in 2 steps (as illustrated in Scheme 2), is cyclized by means of an alkyl orthoformate, in acidic medium, into the triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (Vf).

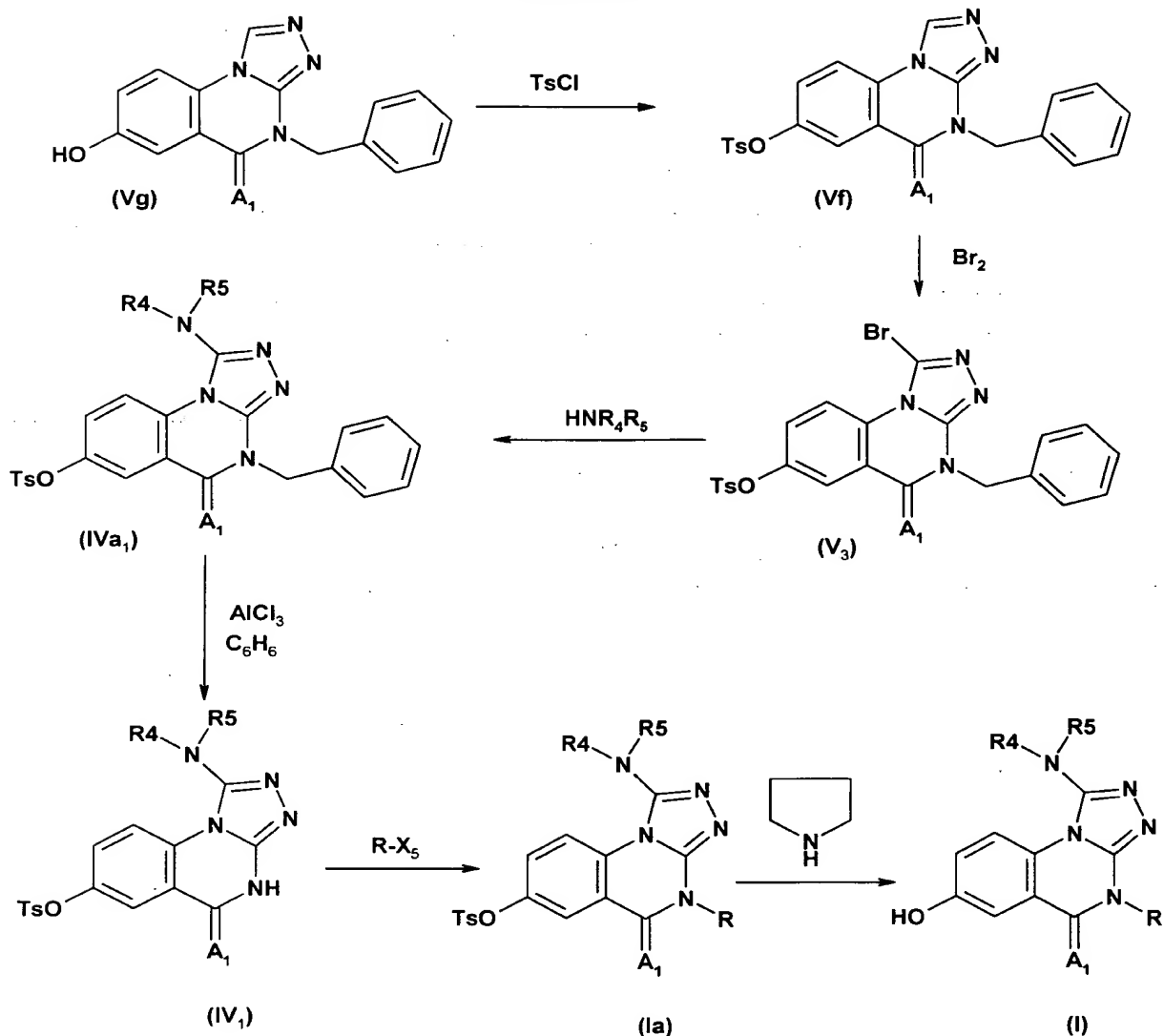
This is then brominated with bromine or N-bromosuccinimide (NBS) to give the 1-bromotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (V).

This bromo derivative is finally treated with an ethanolic solution of a primary or secondary amine to give the 1-aminotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione of formula (I).

- 5 D) When  $X_1$  is H and  $X_2$  represents a reactive phenolic OH function, this group should generally be protected during the last steps in the synthesis of the compounds (I). By way of example, Scheme 4 shows the synthesis of such a compound hydroxylated in position 7. 4-Benzyl-7-hydroxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (Vg), obtained by a method represented in Scheme 3, is treated with a compound allowing the  
10 insertion of an oxygen-protecting group (P) onto the OH function. A person skilled in the art may select the appropriate protecting group without difficulty. The protecting group can be chosen, inter alia, from trimethylsilyl, methoxymethyl, tolylsulphonyl, methylsulphonyl (mesyl) and methoxyethoxymethyl (MEM). By way of example, the compound (Vg) is treated with tosyl chloride, in a solvent such as methylene chloride, in the presence of a  
15 base or an amine such as triethylamine, to give the corresponding O-tosyl phenol (Vf). This compound is treated with bromine to give 4-benzyl-1-bromo-7-(4-tolylsulphonyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione ( $V_3$ ), which reacts with an amine  $HNR_4R_5$  at reflux, preferably in the presence of a base such as sodium bicarbonate, in a solvent such as dimethylformamide, to give 1-amino-4-benzyl-7-(4-tolylsulphonyl)-4H-  
20 [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione ( $IVa_1$ ).

The benzyl group in position 4 can then be replaced with another group R, for example by debenzylating the compound ( $IVa_1$ ) obtained above by means of aluminium chloride in a solvent such as benzene, and then alkylating the intermediate obtained ( $IV_1$ ) by treatment  
25 with a halide or a sulphonate  $R-X_5$ , under basic conditions, to give the 1-amino-7-(4-tolylsulphonyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (Ia) which are variously substituted in position 4. These are preferably detosylated into the 7-hydroxy derivatives (I), for example by heating for a few hours in pyrrolidine.

SCHEME 4



in which A<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are as defined above.

5

E) When X<sub>1</sub> represents H and X<sub>2</sub> represents a reactive anilino function : NH<sub>2</sub>, NHR<sub>2</sub> or NR<sub>2</sub>R<sub>x</sub> (R<sub>2</sub> as defined above and R<sub>x</sub> represents R<sub>2</sub> or R<sub>3</sub> as defined above), the amino group NH<sub>2</sub> should generally be protected during the last steps in the synthesis of the compounds (I). By way of example, Scheme 5 shows the synthesis of such a compound aminated in position 7. 7-Acetamido-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (Vf<sub>1</sub>), obtained by a method represented in Scheme 3, is treated with bromine to give 7-acetamido-4-benzyl-1-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (V<sub>4</sub>). This compound is reacted with an amine HNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> at reflux, preferably in the presence of a base such as sodium bicarbonate, in a solvent such as dimethylformamide, to give 7-acetamido-1-amino-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-

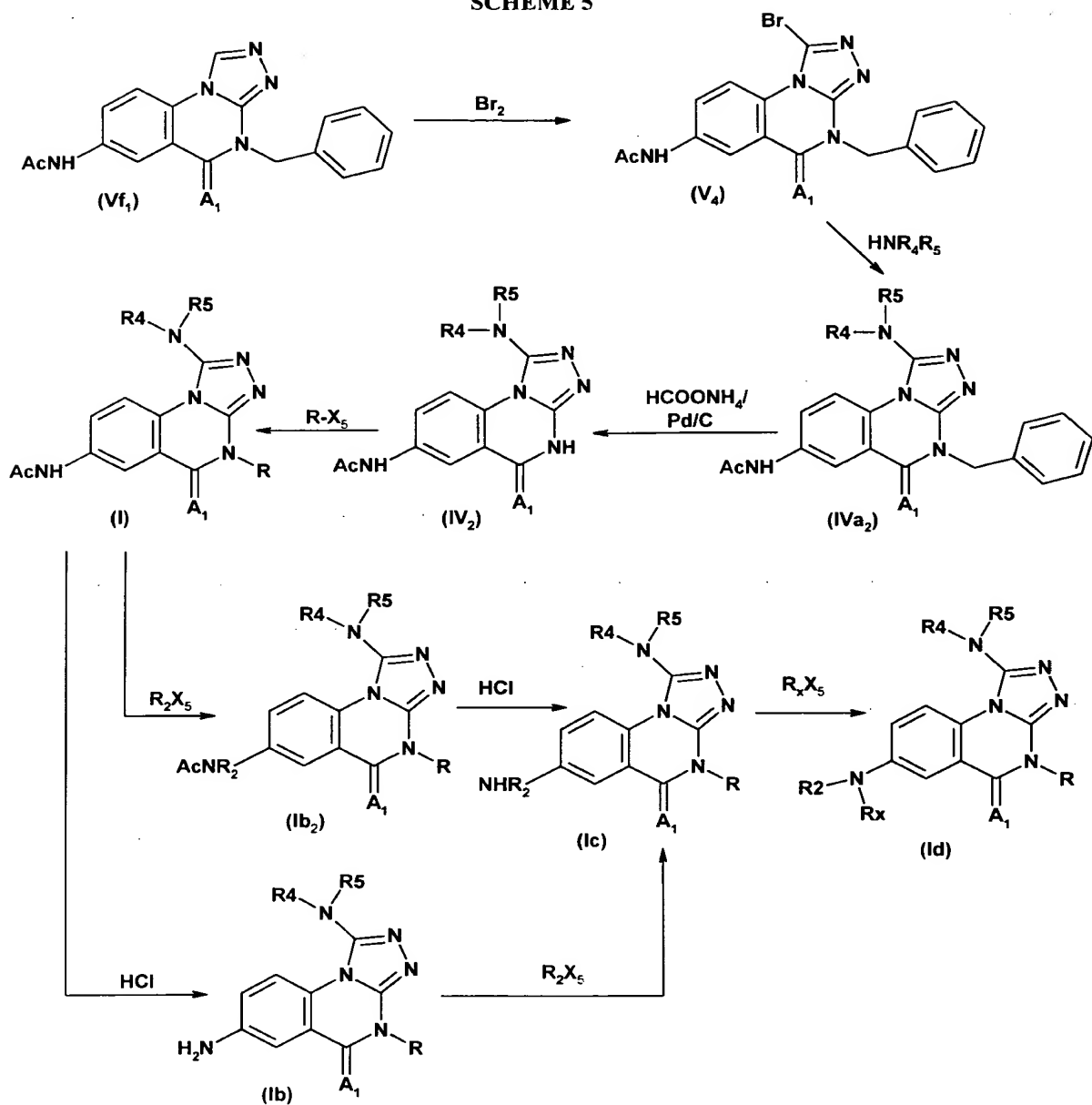
10

15

thione (IVa<sub>2</sub>). In the example described above, the protecting group (P<sub>1</sub>) for the NH function is an acetyl group. However, a person skilled in the art can select another protecting group, for example methylsulphonyl, tolylsulphonyl or phthalimido.

- 5 In this case, the benzyl group in position 4 can be replaced with another group R, for example by debenzylating the compound (IVa<sub>2</sub>) obtained above, using ammonium formate and palladium-on-charcoal, in a solvent such as tetrahydrofuran, and then alkylating the intermediate obtained (IV<sub>2</sub>) by treatment with a halide or a sulphonate R-X<sub>s</sub>, under basic conditions, to give the 7-acetamido-1-amino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
10 and/or -5-thione (I) variously substituted in position 4. These can be N-deacetylated into final compounds (Ib) bearing an NH<sub>2</sub> function in position 7, by conventional methods such as, for example, heating to reflux in an aqueous hydrochloric acid solution. These compounds can in turn be treated, depending on the case, with a reagent R<sub>2</sub>-X<sub>s</sub> (R<sub>2</sub> and X<sub>s</sub> having the meaning given above) to give an N-monosubstituted final compound (Ic), which  
15 can itself then be treated with a reagent R<sub>x</sub>X<sub>s</sub> to give an N,N-disubstituted final compound (Id). It is also possible to treat the 7-acetamido-1-amino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (I) which are variously substituted in position 4, firstly with a reagent R<sub>2</sub>X<sub>s</sub> to give the compound (Ib<sub>2</sub>) which is then N-deacetylated to give the compound (Ic).

SCHEME 5

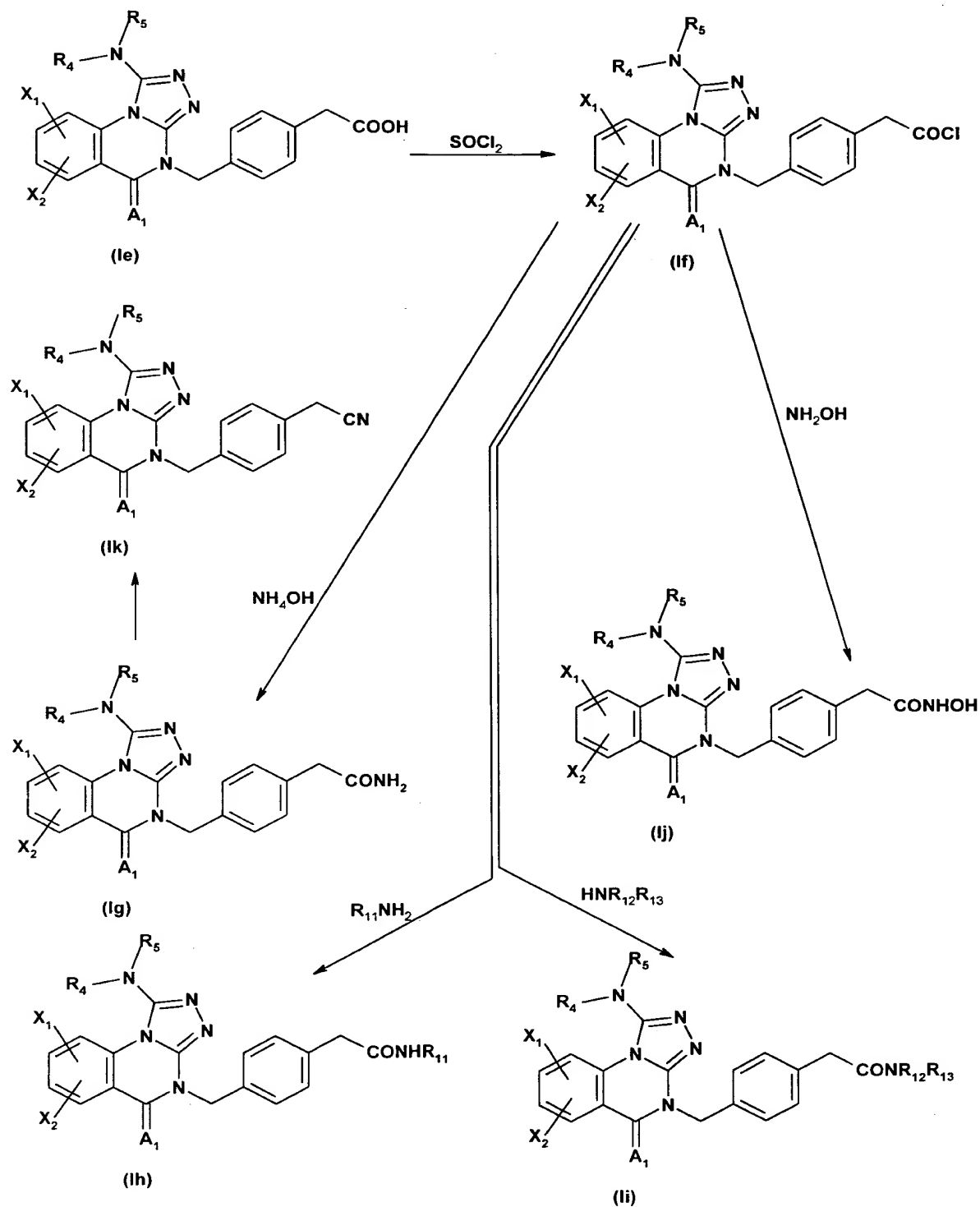


F) When the substituent R in position 4 of the compounds (I) represents a 4-(carboxymethyl)benzyl group, it may be advantageous to convert the carboxylic acid function into an ester, amide, nitrile or hydroxamic acid derivative. For this, the methods represented in Scheme 6 may be applied to an acid of general formula (Id). This is converted into an acid chloride (Ie) which is directly coupled either with aqueous ammonia to give a primary amide (If), or with a primary or secondary amine to give, respectively, a secondary amide (Ih) or tertiary amide (Ii) (in these structures, R<sub>11</sub> has the same meaning as R<sub>2</sub>, and R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> have the same meanings as R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub>, respectively).

Hydroxamic acid (Ij) can be obtained by reacting the acid chloride (Ie) with hydroxylamine. The primary amide (If) can also be dehydrated by conventional methods that are known per se, such as, for example, using phosphorus pentoxide, to give the corresponding nitrile (Ik).

5

SCHEME 6

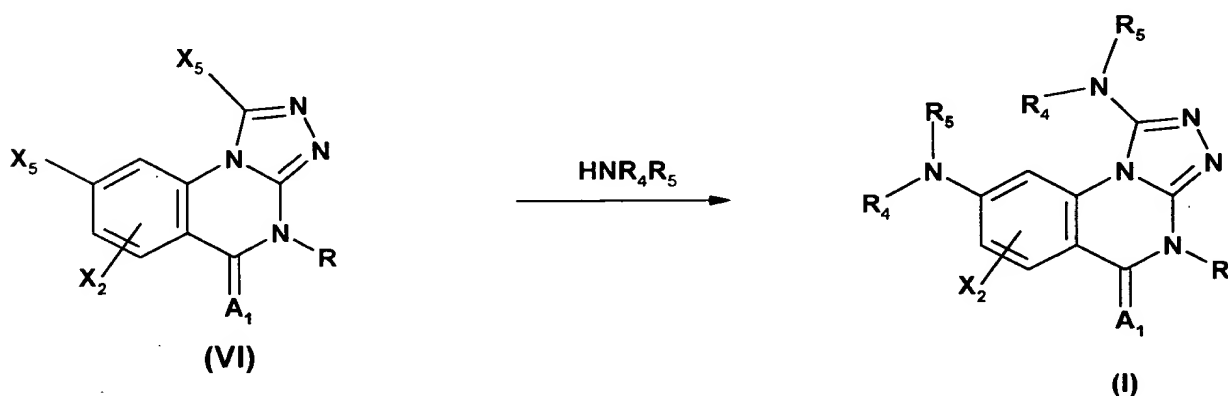


in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above.

- 5 **G)** The compounds of structure (I) in which  $X_1$  or  $X_2$  represents an amino group  $NR_2R_3$  in position 8 which is identical to the group  $NR_4R_5$ , can also be obtained by heating the corresponding 1-bromo intermediate (VI ;  $X_5 = \text{hal}$ ) in the presence of an excess of amine  $HNR_4R_5$ , without solvent or in a solvent such as dimethylformamide, as illustrated in Scheme 7.

**SCHEME 7**

10

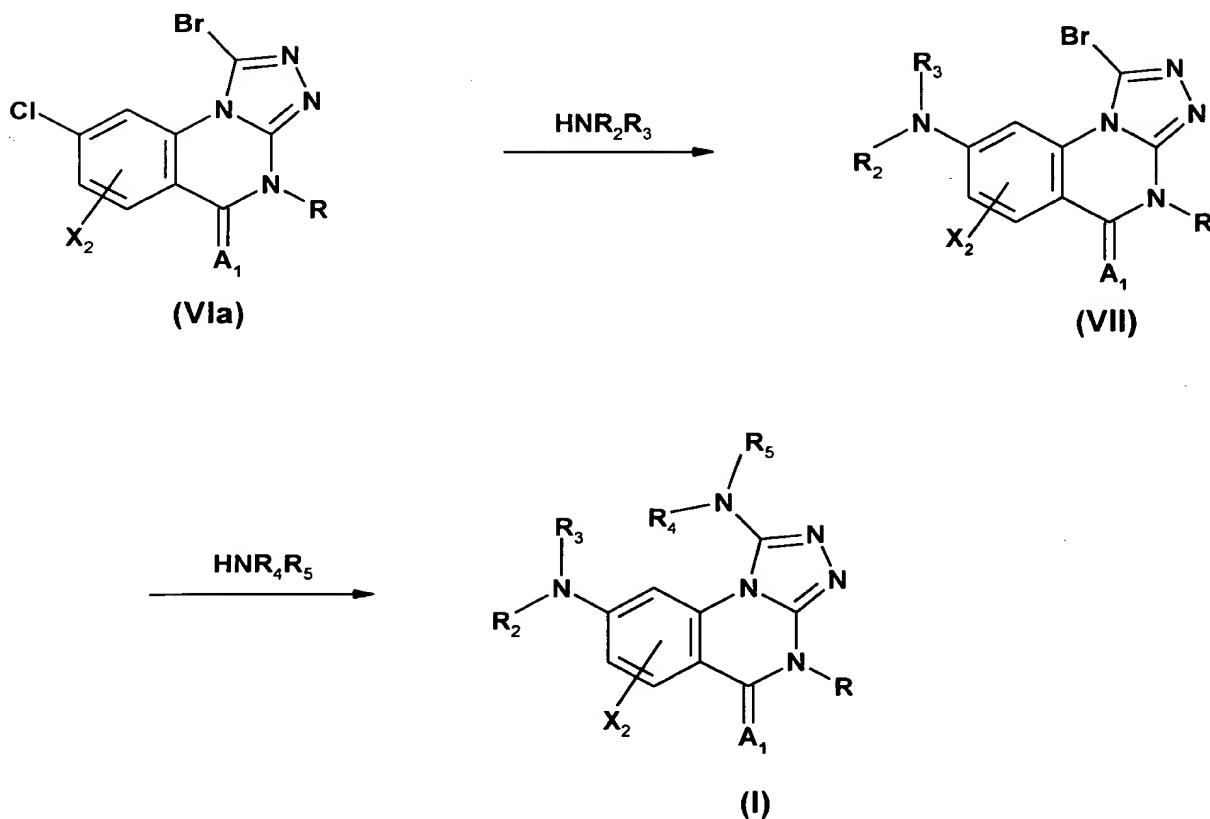


in which  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $A_1$ ,  $R$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined above.

- 15 However, it is preferable, for this type of reaction, to avoid substituents  $R$  comprising a halogen group which is liable to react competitively with the reagent  $HNR_4R_5$ .

**H)** When the 2 amino groups  $NR_2R_3$  and  $NR_4R_5$  are different, a slightly modified synthetic route is indicated in Scheme 8.

SCHEME 8



5 in which  $\text{X}_2$ ,  $\text{A}_1$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  are as defined above. The amino substituent  $\text{NR}_2\text{R}_3$  is in position 8.

A 1-bromo-8-chlorotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and/or -5-thione (VIa) suitably substituted at 4, and prepared as above by bromination of the derivative which is  
 10 unsubstituted at 1, is treated with a light excess of amine  $\text{HNR}_2\text{R}_3$ , in a solvent such as dimethylformamide, to give the intermediate (VII).

This intermediate is in turn heated in an excess of amine  $\text{HNR}_4\text{R}_5$ , in a solvent such as dimethylformamide, to give the compound (I).

15 Surprisingly, the inventors have found that the reactivity of the halogen atom in position 8 is much higher than the reactivity of the other halogen atom of the intermediate. This therefore allows a first selective reaction on this halogen in position 8, which can be followed by a reaction on the second halogen. The example above illustrates the use of chlorine in position 8. However, it is possible to use other halogens such as bromine and  
 20 fluorine, the latter proving to be particularly reactive.



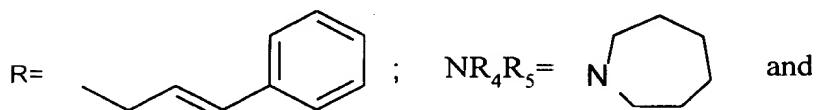
## Examples

### A. Compounds of the type (I) and (II)

#### 5 Examples 1 and 2

METHOD A : 1-Azepanyl-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Ex. 1)

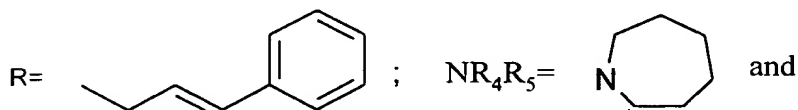
(I):  $X_1 = 7 - \text{Cl}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



10

1-Azepanyl-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Ex. 2)

(II) :  $X_1 = 7 - \text{Cl}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



15

2.5 g (7.87 mmol) of 1-azepanyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one suspended in 35 ml of 1,2-dimethoxyethane are placed in a reactor protected from moisture, and then stirred.

20 240 mg of a 75% sodium hydride suspension (representing 7.90 mmol of NaH) are then added, under inert atmosphere.

The mixture is heated at 60°C with stirring for 6 hours.

1.56 g (7.90 mmol) of cinammyl bromide are then added portionwise.

The mixture obtained is then heated at 60°C for 20 hours with stirring.

25 After cooling, the suspension is poured into 200 ml of ice-cold water.

The mixture is extracted 3 times with ethyl acetate; the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulphate, and the solvent is then evaporated off under vacuum.

3.5 g of a crude mixture of the 2 regioisomers is obtained (theory : 3.4 g).

30 The 2 isomers are separated by flash chromatography on a column of silica, eluting with a 99 methylene chloride / 1 methanol mixture.

The following are obtained, in order of elution :

1) 0.58 g of the compound of Example 1

Yield = 17%

m.p. (Tottoli) = 125°C

TLC (98 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 2 CH<sub>3</sub>OH) = 0.60

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> : 1.7 – 2.0 (m, 8H) ; 3.3 – 3.5 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.45 (dt, 1H) ; 6.9

5 (d, 1H) ; 7.15 – 7.3 (m, 3H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H).

2) 2.1 g of the compound of Example 2

Yield = 61.5%

m.p. (Tottoli) = 188°C

TLC (98 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 2 CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.35.

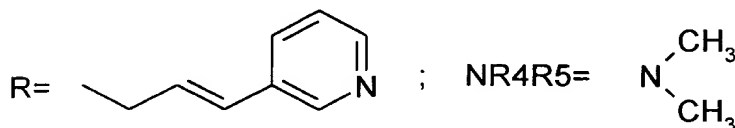
10 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

1.7 – 2.0 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.9 (d, 2H) ; 6.35 (dt, 1 H) ; 6.75 (d, 1H) ; 7.2 – 7.45 (m, 5H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

### Example 3 :

15 **METHOD B** : 7-Bromo-1-(N,N-dimethylamino)-4-[3-(3-pyridyl)allyl]-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinazolin-5-one (Ex. 3)

(I): X<sub>1</sub> = 7 – Br ; X<sub>2</sub> = H ;



20 7.4 g (0.024 mol) of 7-bromo-1-(N,N-dimethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one dissolved in 200 ml of 1,2-dimethoxyethane are placed in a reactor equipped with a magnetic stirrer and a condenser, and are then stirred. 17.0g (0.052 mol) of caesium carbonate are added and the mixture is then stirred at room temperature for 15 minutes. 4.5 g (0.024 mol) of 3-(3-pyridyl)allyl chloride hydrochloride are then added portionwise,

25 after which the mixture is heated at 70°C with stirring for 3 hours. The solvent is evaporated off under vacuum and the residue is then suspended in 300 ml of ice-cold water. After repeated extractions with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulphate, and the solvent is then evaporated off under vacuum.

30 The residue is chromatographed on a column of silica, eluting with a 98 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2 CH<sub>3</sub>OH/0.2 NH<sub>4</sub>OH mixture. 6.3g of TLC-pure isomer (I) are recovered. This product is recrystallized from 20 ml of isopropanol to give 5.3 g of the compound of Example 3 :

Yield = 52%

35 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> : 2.95 (s, 6H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.45 (dt, 1H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.15 (m, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.4 – 8.6 (m, 3H).

**Examples 4 and 5 :**

**METHOD C :** 7-Bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4-[(3-pyridyl)methyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Ex. 4)

(I):  $X_1 = 7 - \text{Br}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



7-Bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3-[(3-pyridyl)methyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Ex. 5)

(II) :  $X_1 = 7 - \text{Br}$  ;  $X_2 = \text{H}$  ;



2.0g (0.006 mol) of 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one dissolved in 125 ml of dimethyl sulphoxide (DMSO) are placed in a reactor protected from moisture, equipped with a stirring system, followed by addition of 1.0g (0.018 mol) of finely ground potassium hydroxide. The mixture is stirred at room temperature for 1 h 30 min, until a slightly cloudy solution is obtained. 0.82 g (0.005 mol) of 3-picolyl chloride hydrochloride is then added in a single portion, after which stirring is continued at room temperature for 4 hours.

The mixture obtained is poured into ice-cold water and the resulting suspension is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with saturated NaCl solution and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and then concentrated under vacuum. 2.0 g of a crude mixture of the 2 regioisomers are obtained, which are separated by chromatography on a column of silica, eluting with a 98  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2  $\text{CH}_3\text{OH}$ /0.4  $\text{NH}_4\text{OH}$  mixture.

The following are obtained, in the order of elution :

1) 1.2 g of the major product, which is recrystallized from methanol to give, after drying under vacuum, 1.1 g of the compound of Example 4

Yield = 57%

m.p. (Tottoli) = 206-207°C

TLC (97  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 3  $\text{CH}_3\text{OH}$  / 0.3  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) :  $R_f = 0.30$

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm)  $\text{CDCl}_3$  : 1.95 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.3 (dd, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.45 – 8.55 (m, 2H) ; 8.9 (s, 1H).

2) 0.25 g of the minor product, which is recrystallized from methanol to give, after drying under vacuum, 0.17 g of the compound of Example 5.

Yield = 12%

m.p. (Tottoli) = 261-262°C

TLC (97 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 3 CH<sub>3</sub>OH / 0.3 NH<sub>4</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.20

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> : 1.9 – 2.05 (m, 4H) ; 3.2 – 3.4 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.1 – 7.2 (m, 1H) ; 7.7 (d, 1H) ; 7.8 (d, 1H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.45 – 8.60 (m, 2H) ; 8.65 (s, 1H).

5














The compounds (I) of Examples 6 to 108 and the compounds (II) of Examples 109 to 162, in which X<sub>2</sub> = H<sub>1</sub>, are prepared according to the process of Example 1 :



















Compounds (I) : Table 1



















Compounds (II) : Table 2









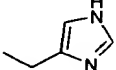

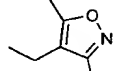

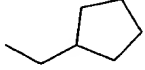





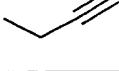



10
















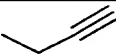



TABLE 1

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
6	H	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		11	144	A
7	7-Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>		9	-	A
8	7-Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		16	163	A
9	7-Cl	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		6	160-162	A
10	7-Cl	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		35	157	A
11	7-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		20	166	A
12	7-Cl	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		25	104-110	A
13	7-Cl	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		48	150	A
14	7-Cl	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		22	138	A
15	7-Cl	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		49	165-168	A
16	7-Cl	2-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		6	98-100	A
17	7-Cl	3-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		22	138	A
18	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		26	138	A



















Compound No.	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
19	7-Cl	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		19	-	A
20	7-Cl	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		41	172	A
21	7-Cl	(2-pyridyl)CH <sub>2</sub>		16	152	A
22	7-Cl	(3-pyridyl)CH <sub>2</sub>		29	155	A
23	7-Cl	(4-pyridyl)CH <sub>2</sub>		64	137	A
24	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		5	105	A
25	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		12	136	A
26	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		17	-	A
27	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		26.5	105-107	A
28	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(=O)		30	191	A
29	7-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(=O)CH <sub>2</sub>		36	190	A
30	7-Cl	4-(CH <sub>3</sub> O)-3-(COOCH <sub>3</sub> )-		18	140	A
31	7-Cl	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		39	176	C
32	7-Br	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		8	179	A
33	7-Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		21	158	A
34	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		21	190	A
35	7-Br	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		23.5	185	A
36	7-Br	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		4	180	C

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
37	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		64	155	B
38	7-Br	(E) 4-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		25	176	B
39	7-Br	(E) 4- (CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH=C		30	129	B
40	7-Br	(E) (3- pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		12	185	B
41	7-Br	(E) (4- pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		39	216	B
42	7-Br	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		53	215	B
43	7-Br	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		12	105	A
44	7-Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		42	166	A
45	7-Br	3-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		52	206	B
46	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		19	116	A
47	7-Br	4- (COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH		54	205	A
48	7-Br	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		52	200	B
49	7-Br	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		39	169	B
50	7-Br	4- (OCOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH		21	195	B
51	7-Br	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		13	288	B
52	7-Br	3,4- (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		15	151	A
53	7-Br	3,4- (OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		21	194	A
54	7-Br	3,5- (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		31	-	A

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
55	7-Br	3,4,5-(CH3O)3C6H2CH2		35	141-143	A
56	7-Br	4-(CH2COOH)C6H4C		17	260	B
57	7-Br	(E) C6H5CH=CHCH2		57	152-155	A
58	7-Br	(Z) C6H5CH=CHCH2		24	110	B
59	7-Br	(E) (4-ClC6H4)-CH=CHCH2		45	187	B
60	7-Br	(E) (4-CH3O)C6H4CH=CH		32	171	B
61	7-Br	(E) (3-pyridyl)-CH=CHCH2		10	102	B
62	7-Br	(E) (4-pyridyl)-CH=CHCH2		38	167	B
63	7-Br			4	290(dec)	B
64	7-Br			60	221	B
65	7-Br			32	155	B
66	7-Br	n-butyl		39	135	B
67	7-Br	CH2CF3		14	202	B
68	7-Br	CH2CH2OH		25	240	B
69	7-Br	CH2CH2N(C2H5)2		50	215 (HCl)	C
70	7-Br			36	204	B
71	7-Br	CH2CH2OC6H5		25	171	B
72	7-Br	CH2CH2SC6H5		20	122	B

Compound No.	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
73	7-Br	CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )COOCH <sub>3</sub>		14	184	B
74	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		72	200	B
75	7-Br	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		67	178	B
76	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		8	-	A
77	7-Br	(E) (3-pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		48	177	B
78	7-Br	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		56	223	B
79	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		56	207	B
80	7-Br	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		15	284	B
81	7-Br	4-(COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH		35	197	B
82	7-Br	4-(CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C		8	246	B
83	7-Br	4-(CH <sub>2</sub> CN)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		<1	230	B
84	7-Br	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		28	142	B
85	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		63	171	B
86	7-Br	(Z) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		28	167	B
87	7-Br	(E) (4-pyridyl)-CH=CHCH <sub>2</sub>		48	115	B
88	7-Br			<1	234	B
89	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C≡CCH <sub>2</sub>		15	159	B
90	7-Br	CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )COOCH <sub>3</sub>		18	243	B



Compound No.	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
91	7-CH <sub>3</sub>	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		64	175	C
92	7-CH <sub>3</sub>	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		16	195	A
93	7-CH <sub>3</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		84	166	B
94	7-CH <sub>3</sub>	3,4- (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		52	184	B
95	7-CH <sub>3</sub>	4- (COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH		44	230	B
96	7-CH <sub>3</sub>	4- (CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C		21	262	B
97	7-CH <sub>3</sub>	(3-pyridyl)-CH <sub>2</sub>		10	139	C
98	7-CH <sub>3</sub>	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		17	173	A
99	7-CH <sub>3</sub>	4- (CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C		10	-	B
100	7-CH <sub>3</sub>	(E) (3-pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		51	230	B
101	7-CH <sub>3</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		73	201	B
102	7-CH <sub>3</sub>	4- (CH <sub>2</sub> COOH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C		3	-	B
103	7-CH <sub>3</sub>	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		50	171	B
104	7-CH <sub>3</sub>	(E) (3-pyridyl)CH=CHCH <sub>2</sub>		53	155	B
105	7-CH <sub>3</sub>	(E) (4-pyridyl)- CH=CHCH <sub>2</sub>		66	119	B
106	8-CH <sub>3</sub>	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		52	-	A
107	7-CN	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		43	147-149	B
108	7-OH	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		3	295(dec)	A

**- Compound 6 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.85 (m, 8H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 4.95 (d, 2H) ; 6.4 – 6.5 (dt, 1H) ; 6.7 – 6.75 (d, 1H) ; 7.25 (t, 1H) ; 7.3 (t, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.6 (t, 1H) ; 7.95 (t, 1H) ;  
5 8.25 (d, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 7 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.5 – 1.9 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 4.8 (d, 2H) ; 5.2 (d, 1H) ; 5.4 (d, 1H) ;  
10 5.95 (m, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 8 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.7 – 2.0 (m, 8H) ; 2.3 (s, 3H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.1 (d, 2H) ;  
15 7.6 (d, 2H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.35 (m, 2H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 9 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.6 (s, 2H) ; 7.05 – 7.25 (m, 3H) ;  
20 7.4 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.45 (d, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 10 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.6 – 2.0 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.2 (m, 2H) ; 7.55 (s,  
25 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.35 (m, 2H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 11 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.65 – 1.9 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.2 (d, 2H) ; 7.55 (d,  
30 2H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.25 (m, 2H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 12 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 2 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.4 (d, 2H) ; 7.55 (d, 2H) ;  
35 7.7 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.35 (d, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 13 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.0 (m, 2H) ; 7.7 (m, 3H) ; 8.35 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 14 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.55 (d, 2H) ; 7.7 (d, 1H) ; 7.8 (d, 2H) ; 8.3 – 8.45 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 15 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.65 – 2 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.55 (d, 2H) ; 7.7 – 7.85 (m, 3H) ; 8.25 – 8.45 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Compound 16 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.5 (s, 2H) ; 6.8 (t, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 7.1 (d, 1H) ; 7.2 (t, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Compound 17 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 5.5 (s, 2H) ; 6.8 (m, 1H) ; 7.25 (m, 3H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.4 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Compound 18 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.85 (d, 2H) ; 7.7 (m, 3H) ; 8.35 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Compound 19 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2.0 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.3 (d, 1H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.75 (m, 2H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.35 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35

**- Compound 20 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.85 (s, 3H) ; 3.90 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.75 (d, 1H) ; 7.35 (m, 2H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.35 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 21 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.6 (s, 2H) ; 7.15 (m, 1H) ; 7.4 (d, 1H) ; 7.6 (m, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H) ; 8.45 (m, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 22 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.6 – 1.95 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.0 (m, 1H) ; 8.3 (m, 2H) ; 8.5 (m, 1H) ; 8.9 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 23 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.6 – 1.9 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.4 (d, 2H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.45 (d, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 24 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2.1 (m, 8H) ; 3.15 (t, 2H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.5 (t, 2H) ; 7.2-7.45 (m, 5H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 25 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.05 (t, 2H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 4.45 (t, 2H) ; 6.85 (d, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 26 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2.0 (m, 8H) ; 2.2 (qn, 2H) ; 2.75 (t, 2H) ; 3.35 (m, 4H) ; 4.35 (t, 2H) ; 7.0 – 7.2 (m, 5H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.35 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 27 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.65-1.85(m,8H) ; 3.35(m,4H) ; 5.7(s,2H) ; 7.6(t,2H) ; 7.75(t,1H) ; 8.05(d,1H) ; 8.15(m,3H) ; 8.4(d,1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 28 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.7 (s, 2H) ; 7.0 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.05 (d, 2H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.45 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 29 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.7 (s, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8 (d, 2H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 30 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 4 (s, 3H) ; 5.7 (s, 2H) ; 7.1 (d, 1H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Compound 31 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 - 7.3 (dd, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.55 (d, 1H) ; 8.9 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Compound 32 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.75 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Compound 33 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2.0 (m, 8H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.9 – 7.0 (m, 2H) ; 7.65 - 7.75 (m, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Compound 34 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 – 2 (m, 8H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.6 (dd, 2H) ; 7.8 (dd, 2H) ; 7.9 (m, 1H) ; 8.3 (dd, 1H) ; 8.5 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CHCl}_3$

35

**- Compound 35 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2 (m, 8H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 3.85 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.25 – 7.35 (m, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 36 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.25 (m, 1H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.35 (d, 1H) ; 8.5 (m, 2H) ; 8.95 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 37 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.45 (dt, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 7.15 – 7.3 (m, 3H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 38 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2 (m, 8H) ; 3.3 – 3.5 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.35 – 6.45 (m, 1H) ; 6.75 – 6.85 (d, 1H) ; 7.2 – 7.35 (m, 4H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.3 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 39 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 5.05 (m, 2H) ; 6.25 – 6.35 (m, 1H) ; 6.8 (m, 3H) ; 7.3 (m, 2H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.3 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 40 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2 (m, 8H) ; 3.3 – 3.5 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.45 – 6.55 (m, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.65 (m, 1H) ; 7.9 (m, 1H) ; 8.35 (d, 1H) ; 8.45 (m, 1H) ; 8.5 (d, 1H) ; 8.6 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 41 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2 (m, 8H) ; 3.3 – 3.5 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.55 – 6.7 (m, 1H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.2 (d, 2H) ; 7.9 (m, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (m, 3H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 42 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 2.3 (s, 3H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.1 (d, 2H) ; 7.6 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 43 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.9 – 2.05 (m, 4H) ; 3.25 – 3.4 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.2 (d, 2H) ; 7.6 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 44 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.9 – 7.0 (m, 2H) ; 7.6 – 7.7 (m, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 45 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.45 (t, 1H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.85 – 8.0 (m, 3H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 46 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.95 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.6 (d, 2H) ; 7.8 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 47 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.0 (d, 2H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 48 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.75 - 7.9 (m, 3H) ; 8.1 – 8.2 (m, 3H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 49 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.8 (d, 2H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 50 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 2.25 (s, 3H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.0  
5 (d, 2H) ; 7.75 (d, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 51 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.9 – 2.1 (m, 4H) ; 3.2 – 3.45 (m, 4H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.7 (d, 2H) ; 7.35  
10 (d, 2H) ; 8 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 9.25 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 52 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 3.85 (s, 3H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.4  
15 (s, 2H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.2 – 7.35 (m, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 53 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 5.9 (s, 2H) ; 6.7 (d,  
20 1H) ; 7.15 – 7.3 (m, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**Compound 54 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.4 (m, 4H) ; 3.75 (s, 6H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.35 (s,  
25 1H) ; 6.8 (s, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 55 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 3.85 (s, 6H) ; 5.4 (s,  
30 2H) ; 7 (s, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 56 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.95 – 2.1 (m, 4H) ; 3.25 – 3.45 (m, 4H) ; 3.55 (s, 2H) ; 5.4 (s, 2H) ;  
35 7.25 (d, 2H) ; 7.35 (d, 2H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 12.2 – 12.5 (m, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$



- **Compound 57** :

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.4 (dt, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 7.15 – 7.3 (m, 3H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

- **Compound 58** :

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.0 – 2.15 (m, 4H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 5.2 (d, 2H) ; 5.7 – 5.8 (m, 1H) ; 6.7 (d, 1H) ; 7.2 – 7.45 (m, 5H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

- **Compound 59** :

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.05 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5 (d, 2H) ; 6.4 (m, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.15 – 7.3 (m, 4H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

15 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

- **Compound 60** :

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.95 – 2.10 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 4.95 (m, 2H) ; 6.25 – 6.35 (m, 1H) ; 6.75 – 6.9 (m, 3H) ; 7.2 – 7.3 (m, 2H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.15 (m, 1H) ; 8.45 (m, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

25 - **Compound 61** :

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.95 – 2.15 (m, 4H) ; 3.3 – 3.5 (m, 4H) ; 5.05 (m, 2H) ; 6.45 – 6.55 (m, 1H) ; 6.75 – 6.9 (d, 1H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.6 – 7.7 (m, 1H) ; 7.85 – 7.95 (m, 1H) ; 8.15 (m, 1H) ; 8.4 (m, 1H) ; 8.5 (m, 1H) ; 8.6 (m, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

30

- **Compound 62** :

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.9 – 2.05 (m, 4H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.55 – 6.7 (m, 1H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.25 (m, 2H) ; 7.9 (m, 1H) ; 8.2 (m, 1H) ; 8.45 - 8.55 (m, 3H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35

- **Compound 63** :

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 – 1.9 (m, 2H) ; 3.25 (m, 2H) ; 5.1 (s, 2H) ; 6.9 (s, 1H) ; 7.4 (s, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.2 (s, 1H) ; 11.8 (m, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 64 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.05 – 2.15 (m, 4H) ; 2.4 (s, 3H) ; 2.6 (s, 3H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.2 (s, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 65 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.25 – 1.75 (m, 8H) ; 1.9 – 2.05 (m, 4H) ; 2.5 – 2.7 (m, 1H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 4.2 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 66 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1 (t, 3H) ; 1.4 – 1.55 (m, 2H) ; 1.8 – 1.9 (m, 2H) ; 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.4 – 3.5 (m, 4H) ; 4.3 (t, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 67 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 5.0 (q, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 68 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.15 (m, 1H) ; 3.3 (m, 4H) ; 4.05 (m, 2H) ; 4.5 (m, 2H) ; 7.08 (m, 1H) ; 8.15 (m, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 69 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.1 (t, 6H) ; 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 2.65 (q, 4H) ; 2.9 (t, 2H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 4.4 (t, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 70 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 2.3 (s, 1H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 5.1 (s, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 71 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.45 (m, 2H) ; 4.75 (m, 2H) ; 6.9 (m, 3H) ; 7.2 – 7.3 (m, 2H) ; 7.9 (m, 1H) ; 8.2 (m, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 72 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 3.45 (m, 6H) ; 4.6 (m, 2H) ; 7.1 (m, 1H) ; 7.2 (m, 2H) ; 7.4 (m, 2H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.1 (m, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 73 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.9 – 2.05 (m, 4H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 3.08 (s, 3H) ; 6.7 (s, 1H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 – 7.85 (m, 3H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Compound 74 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.4 – 1.6 (m, 1H) ; 1.7 – 2 (m, 5H) ; 3 – 3.1 (m, 2H) ; 3.3 – 3.4 (m, 2H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.6 (d, 2H) ; 7.8 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Compound 75 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.4 (m, 1H) ; 1.7 – 1.95 (m, 5H) ; 3 – 3.1 (m, 2H) ; 3.3 – 3.4 (m, 2H) ; 3.8 (s, 3H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.25 – 7.35 (m, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.40 (s, 1H)

25 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 76 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.35 – 2.1 (m, 6H) ; 3.05 (t, 2H) ; 3.35 (m, 2H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.5 (dt, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 7.1 – 7.5 (m, 5H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

30 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 77 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (m, 4H) ; 3.45 (m, 2H) ; 3.6 (m, 2H) ; 5.1 (m, 2H) ; 6.5 (m, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.65 (m, 1H) ; 7.9 (m, 1H) ; 8.25 (m, 1H) ; 8.45 (m, 1H) ; 8.5 (m, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

35

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 78 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.3 (s, 3H) ; 2.9 (s, 6H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.1 (d, 2H) ; 7.6 (d, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 79 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.95 (s, 6H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.55 (d, 2H) ; 7.75 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 80 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.85 (s, 6H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.7 (d, 2H) ; 7.3 (d, 2H) ; 8 (d, 1H) ; 8.2 – 8.3 (m, 2H) ; 9.3 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Compound 81 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.7 (m, 2H) ; 7.85 (m, 1H) ; 7.9 (m, 2H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Compound 82 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.85 (s, 6H) ; 3.6 (s, 2H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.5 (d, 2H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 12.2 – 12.45 (m, 1H)

Solvent : DMSO

25

**- Compound 83 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 3.7 (s, 2H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.25 (m, 2H) ; 7.7 (m, 2H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Compound 84 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.25 (m, 1H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.05 (m, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (m, 2H) ; 8.9 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35

**- Compound 85 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.4 – 6.55 (dt, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 7.2 – 7.4 (m, 5H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 86 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.95 (s, 6H) ; 5.29 (d, 2H) ; 5.7 – 5.8 (m, 1H) ; 6.7 (d, 1H) ; 7.2 – 7.45 (m, 5H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 87 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.55 – 6.7 (m, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.2 (m, 2H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (m, 3H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 88 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.8 (s, 6H) ; 3.2 (s, 1H) ; 4.9 (s, 2H) ; 8.1 (m, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 89 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 5.2 (s, 2H) ; 7.2 (m, 3H) ; 7.4 (m, 2H) ; 7.85 (m, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 90 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.95 (s, 6H) ; 3.85 (s, 3H) ; 6.8 (s, 1H) ; 7.3 – 7.4 (m, 3H) ; 7.75 – 7.9 (m, 3H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 91 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.9 (m, 8H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.4 – 3.5 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.2 – 7.3 (dd, 1H) ; 7.6 – 7.65 (d, 1H) ; 8.05 – 8.01 (d, 1H) ; 8.2 (s, 1H) ; 8.3 – 8.35 (d, 1H) ; 8.55 (d, 1H) ; 8.95 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 92:**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 2 (m, 8H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.4 – 3.5 (m, 4H) ; 5.1 (d, 1H) ; 5.4 – 5.55 (dt, 1H) ; 6.9 – 7 (d, 1H) ; 7.2 – 7.3 (m, 4H) ; 7.4 (d, 2H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.2 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 93 :**

5  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.6 (m, 3H) ; 7.8 (d, 2H) ; 8.1 - 8.2 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 94 :**

10  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.4 – 3.5 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.3 - 7.4 (m, 2H) ; 7.5 (d, 1H) ; 8.1 – 8.2 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15 **- Compound 95 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 – 2.2 (m, 4H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.4 – 3.5 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.6 (m, 1H) ; 7.7 (m, 2H) ; 7.95 - 8 (m, 2H) ; 8.1 – 8.2 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20 **- Compound 96 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 3.6 (s, 2H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.3 (m, 2H) ; 7.45 (m, 2H) ; 7.8 (m, 2H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.2 (d, 2H) ; 12.4 (m, 1H)

Solvent : DMSO

25 **- Compound 97 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.95 (m, 4H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.35 (dd, 1H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.05 (s, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (d, 1H) ; 8.7 (s, 1H)

Solvent : DMSO

30 **- Compound 98 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 2.45 (s, 3H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.05 (d, 2H) ; 6.4 – 6.5 (dt, 1H) ; 6.85 – 6.95 (d, 1H) ; 7.1 – 7.45 (m, 5H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.1 – 8.2 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35 **- Compound 99 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.4 – 3.75 (m, 13H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.1 – 7.5 (m, 4H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.25 (d, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 100 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.5 (s, 3H) ; 2.9 (m, 4H) ; 3.45 (m, 2H) ; 3.65 (m, 2H) ; 5.1 (m, 2H) ;  
6.5 (m, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.6 (m, 1H) ; 7.7 (m, 1H) ; 8.2 (m, 2H) ; 8.45 (d,  
5 1H) ; 8.6 (1s, 1H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 101 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.5 (s, 3H) ; 2.95 (s, 6H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.6 (m, 3H) ; 7.8 (m, 2H) ; 8.15  
10 -8.25 (m, 2H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 102 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.2 (s, 3H) ; 2.6 (s, 6H) ; 3.25 (s, 2H) ; 5.1 (s, 2H) ; 7 (m, 2H) ; 7.15 (m,  
15 2H) ; 7.5 (m, 1H) ; 7.8 (s, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 12 (m, 1H)  
Solvent : DMSO

**- Compound 103 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.5 (s, 3H) ; 3 (s, 6H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.4 – 6.5 (dt, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ;  
20 7.15 – 7.4 (m, 6H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.2 (m, 1H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 104 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.5 (s, 3H) ; 2.95 (s, 6H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.45 – 6.55 (dt, 1H) ; 6.8 – 6.85  
25 (d, 1H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.6 (dd, 1H) ; 7.7 (dd, 1H) ; 8.2 – 8.25 (m, 2H) ; 8.4 (d, 1H) ; 8.6 (s,  
1H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 105 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.5 (s, 3H) ; 2.95 (s, 6H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.6 – 6.7 (dt, 1H) ; 6.8 (d, 1H) ;  
30 7.2 (d, 2H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.2 – 8.25 (dd, 2H) ; 8.5 (d, 2H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 106 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 - 2 (m, 8H) ; 2.55 (m, 3H) ; 3.35 – 3.6 (m, 4H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.45  
35 (dt, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.1 – 7.45 (m, 6H) ; 8.25 (m, 2H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 107 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.9 (d, 6H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.6 (m, 2H) ; 7.7 (m, 2H) ; 8.0 (m, 1H) ; 8.4 (m, 1H) ; 8.7 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

5













**- Compound 108 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.9 (m, 4H) ; 3.25 (m, 4H) ; 6.85 (d, 2H) ; 6.3 – 6.4 (dt, 1H) ; 6.6 – 6.7 (d, 1H) ; 7.15 – 7.3 (m, 4H) ; 7.35 – 7.4 (d, 2H) ; 7.5 (s, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 10.1 (m, 1H),




Solvent : DMSO














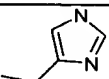




10









**TABLE 2**

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
109	H	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		28	176	A
110	7-Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>		24	173	A
111	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		58	148	A
112	7-Cl	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		50	182	A
113	7-Cl	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		77	228	A
114	7-Cl	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		31	166	A
115	7-Cl	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		60	245	A
116	7-Cl	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		38	244	A
117	7-Cl	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		42.5	224	A
118	7-Cl	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		39	232	A
119	7-Cl	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		46	> 260	A
120	7-Cl	2-(OCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		57	184	A



Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
121	7-Cl	3-(OCH3)C6H4CH2		46	163	A
122	7-Cl	4-(OCH3)C6H4CH2		32.5	164-165	A
123	7-Cl	3,4-Cl2C6H3CH2		60	212	A
124	7-Cl	3,4-(OCH3)2C6H3CH2		39	153	A
125	7-Cl	(2-pyridyl)CH2		9	153	A
126	7-Cl	(3-pyridyl)CH2		8	184	C
127	7-Cl	C6H5CH2CH2		7	196	A
128	7-Cl	4(CH3O)C6H4(CH2) <sub>2</sub>		61	196	A
129	7-Cl	C6H5(CH2)3		36	130	A
130	7-Cl	C6H5C(=O)CH2		38.5	230-232	A
131	7-Cl	4(CH3O)C6H4C(=O)CH2		42	238	A
132	7-Cl	4-ClC6H4C(=O)CH2		59	238	A
133	7-Cl	4(CH3O)-3-(COOCH3)-		30	136	A
134	7-Br	4-ClC6H4CH2		57	247	A
135	7-Br	4-FC6H4CH2		54	216	A
136	7-Br	4-CNC6H4CH2		53	293	A
137	7-Br	3,4-(CH3O)2C6H3CH2		61	174	A
138	7-Br	4-(CH2COOH)C6H4C		1	269	B

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
139	7-Br	(3-pyridyl)CH <sub>2</sub>		4	192	C
140	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		70	198	A
141	7-Br	(Z) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		57	187	A
142	7-Br	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		18	185	A
143	7-Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		16	233	A
144	7-Br	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		52	222	A
145	7-Br	4- (COOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH		31	193	A
146	7-Br	4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		14	164	B
147	7-Br	4- (OCOCH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH		24	199	B
148	7-Br	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		15	283	B
149	7-Br	3,4- (OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		57	234	A
150	7-Br	3,5- (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		21	168	A
151	7-Br	3,4,5- (CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		21	199-201	A
152	7-Br			4	-	B
153	7-Br	n-butyl		13	130	B
154	7-Br	CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )COOCH <sub>3</sub>		55	187	A
155	7-Br	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		10	206	B

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
156	7-Br	CH(C6H5)COOCH3		32	83	B
157	7-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		43	193	A
158	7-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		35	225	A
159	8-CH3	CH3		70	-	A
160	8-CH3	(E) C6H5CH=CHCH2		18	-	A
161	7-OH	(E) C6H5CH=CHCH2		10	255	A
162	7- 	(E) C6H5CH=CHCH2		28	-	A

**Compound 109 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.85 (m, 8H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.85 (d, 2H) ; 6.35 – 6.45 (dt, 1H) ; 6.65 – 6.75 (d, 1H) ; 7.25 (t, 1H) ; 7.35 (t, 1H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.6 (t, 1H) ; 7.85 (t, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 110 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.65 – 1.95 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 4.8 (d, 2H) ; 5.25 – 5.4 (m, 2H) ; 5.9 – 6.1 (m, 1H) ; 7.55 – 8.4 (m, 3H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 111 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm): 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.2 – 7.4 (m, 3H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 112 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 2.3 (s, 3H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.1 – 8.45 (m, 7H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 113 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.15 – 7.3 (m, 3H) ; 7.4  
5 (d, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 114 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.2 – 7.4 (m, 3H) ; 7.45  
10 (s, 1H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 115 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.65 – 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.15 (s, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.35 (d,  
15 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 116 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.25 (d, 2H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.45 (d,  
20 2H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 117 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.5 – 7.7 (m, 5H) ; 8.15  
25 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 118 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.5 – 7.7 (m, 5H) ; 8.1  
30 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 119 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.35 (s, 2H) ; 6.9 (m,  
35 2H) ; 7.2 (d, 1H) ; 7.3 (t, 1H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 120 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 2.0 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.8 (m, 1H) ; 7.15 – 7.3 (m, 3H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.35 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 121 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.85 (d, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 122 :**

1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.2 (s, 2H) ; 7.3 (d, 1H) ; 7.4 (d, 1H) ; 7.5 (s, 1H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

15 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 123 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.85 (s, 3H) ; 3.90 (s, 3H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.1 (m, 2H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

20 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 124 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.65 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.3 (d, 1H) ; 7.65 (m, 2H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H) ; 8.55 (d, 1H)

25 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 125 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.25 (m, 1H) ; 7.6 (d, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 8.6 (d, 1H) ; 8.75 (s, 1H)

30 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 126 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.55 – 1.9 (m, 8H) ; 3.1 (t, 2H) ; 3.25 (m, 4H) ; 4.25 (t, 2H) ; 7.05 – 7.25 (m, 5H) ; 7.55 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H)

35 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 127 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.9 (m, 8H) ; 3.15 (t, 2H) ; 3.35 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 4.35 (t, 2H) ; 6.8 (d, 2H) ; 7.15 (d, 2H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 128 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 2.2 (m, 2H) ; 2.7 (t, 2H) ; 3.35 (m, 4H) ; 4.2 (t, 2H) ; 7 – 7.3 (m, 5H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 129 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.6 (s, 2H) ; 7.0 (d, 2H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8 (d, 2H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Compound 130 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.6-1.9(m,8H) ; 3.4(m,4H) ; 5.8(s,2H) ; 7.6(t,2H) ; 7.75(t,1H) ; 7.95(d,1H) ; 8.1(m,3H) ; 8.3(d,1H)

Solvent : DMSO

20

**- Compound 131 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.55 (s, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.65 (d, 1H) ; 7.9 (d, 2H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1 H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Compound 132 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 4.0 (s, 3H) ; 5.6 (s, 2H) ; 7.1 (d, 1H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1 H) ; 8.4 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Compound 133 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 4.0 (s, 3H) ; 5.6 (s, 2H) ; 7.1 (m, 1H) ; 7.7 (m, 1H) ; 8.15 – 8.45 (m, 4H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35

**- Compound 134 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.9 (m, 8H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.25 - 8.6 (m, 7 H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 135 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.65 – 1.95 (m, 8H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 6.95 – 7.1 (m, 2H) ; 7.4 – 7.55 (m, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 136 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 3.3 – 3.45 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.5 – 7.7 (m, 4H) ; 7.8 (m, 1H) ; 8.1 (dd, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 137 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 3.25 – 3.4 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 3.82 (s, 3H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.05 – 7.1 (m, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 138 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.6 – 1.85 (m, 8H) ; 3.2 - 3.4 (bs, 4H) ; 3.55 (s, 2H) ; 5.2 (s, 2H) ; 7.2 (m, 2H) ; 7.3 (m, 2H) ; 8 (m, 1H) ; 8.2 (m, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 12.3 (bs, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 139 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.3 (m, 1H) ; 7.8 (d, 1H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.65 (m, 2H) ; 8.8 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 140 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 – 1.95 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.9 (d, 2H) ; 6.35 (m, 1H) ; 6.75 (d, 1H) ; 7.25 – 7.45 (m, 5H) ; 7.8 – 8.65 (m, 3H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 141 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.35 – 2.05 (m, 6H) ; 2.95 (t, 2H) ; 3.4 (d, 2H) ; 4.9 (d, 2H) ; 6.35 (dt, 1H) ; 6.75 (d, 1H) ; 7.25 – 7.45 (m, 5H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 142 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 3.3 - 3.4 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.4 (d, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 143 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.95 – 2.1 (m, 4H) ; 3.3 - 3.45 (m, 4H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.95 – 7.1 (m, 2H) ; 7.35 – 7.5 (m, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 144 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 3.3 - 3.45 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.55 – 7.7 (m, 4H) ; 7.8 – 7.9 (d, 1H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Compound 145 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 3.3 - 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.5 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 7.9 – 8.05 (m, 3H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Compound 146 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 3.3 - 3.4 (m, 4H) ; 3.8 (s, 3H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.9 (d, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Compound 147 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 2.3 (s, 3H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.05 (d, 2H) ; 7.5 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Compound 148 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.7 (s, 6H) ; 5 (s, 2H) ; 6.6 (d, 2H) ; 7.1 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.1 (s, 1H) ; 9.35 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35

**- Compound 149 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.15 (m, 4H) ; 3.3 - 3.45 (m, 4H) ; 5.15 (s, 2H) ; 5.9 (s, 2H) ; 6.75 (d, 1H) ; 6.9 – 7.0 (m, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)



Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 150 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.3 - 3.4 (m, 4H) ; 3.75 (s, 6H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.4 (s, 1H) ; 6.65 (s, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 151 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.3 - 3.4 (m, 4H) ; 3.85 (s, 3H) ; 3.9 (s, 6H) ; 5.2 (s, 2H) ; 6.8 (s, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 152 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.35 (m, 4H) ; 5.2 (s, 2H) ; 7.15 (s, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8 – 8.15 (m, 2H) ; 8.3 (s, 1H) ; 12 (m, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 153 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 0.95 (t, 3H) ; 1.35 – 1.5 (m, 2H) ; 1.8 – 1.9 (m, 2H) ; 2.0 – 2.1 (m, 4H) ; 3.4 - 3.5 (m, 4H) ; 4.1 (t, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 154 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.45 – 2.55 (m, 4H) ; 3.25 - 3.4 (m, 4H) ; 3.7 (s, 3H) ; 6.6 (s, 1H) ; 7.35 – 7.50 (m, 3H) ; 7.55 (d, 2H) ; 8 – 8.1 (m, 2H) ; 8.3 (s, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 155 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 4.8 (d, 2H) ; 6.2 – 6.3 (dt, 1H) ; 6.7 (d, 1H) ; 7.1 – 7.35 (m, 5H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 156 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 3.8 (s, 3H) ; 6.6 (s, 1H) ; 7.35 – 7.45 (m, 3H) ; 7.55 (d, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 157 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.8 – 1.95 (m, 8H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.4 – 3.5 (m, 4H) ; 4.9 (d, 2H) ; 6.3 – 6.45 (dt, 1H) ; 6.7 – 6.8 (d, 1H) ; 7.2 – 7.3 (m, 3H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.55 (d, 2H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H)

5 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 158 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.9 (d, 2H) ; 6.3 – 6.45 (dt, 1H) ; 6.7 – 6.8 (d, 1H) ; 7.2 – 7.4 (m, 5H) ; 7.5 (m, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H)

10 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 159 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.7 – 1.9 (m, 8H) ; 2.45 (s, 3H) ; 3.25 – 3.35 (m, 4H) ; 3.65 (s, 3H) ; 7.2 – 7.3 (m, 2H) ; 8 (m, 1H) ; 8.2 – 8.3 (m, 1H)

15 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 160 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.8 – 2 (m, 8H) ; 2.55 (s, 3H) ; 3.3 – 3.5 (m, 4H) ; 4.9 (m, 2H) ; 6.3 – 6.4 (m, 1H) ; 6.7 – 6.8 (d, 1H) ; 7.2 – 7.4 (m, 6H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.35 (m, 1H)

20 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 161 :**

$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.8 (d, 2H) ; 6.35 – 6.4 (dt, 1H) ; 6.7 (d, 1H) ; 7.2 – 7.4 (m, 4H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.55 (s, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 10 (m, 1H)

25 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 162 :**

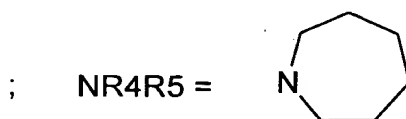
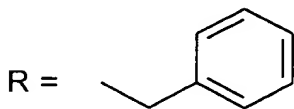
$^1\text{H NMR } \delta$  (ppm) : 1.5 – 2.1 (m, 16H) ; 3.3 – 3.7 (m, 8H) ; 4.9 (d, 2H) ; 6.3 – 6.4 (dt, 1H) ; 6.7 – 6.8 (d, 1H) ; 6.8 – 6.9 (d, 1H) ; 7.2 – 7.5 (m, 6H) ; 8.25 (d, 1H)

30 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**Example 163**

**METHOD A :** 1-Azepanyl-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

(I) :  $\text{X1} = 7\text{-Br}$  ;  $\text{X2} = \text{H}$  ;



4.0 g (10.7 mmol) of 4-benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (prepared by the method of Example 256) suspended in 25 ml of hexamethyleneimine are placed in a 50 ml round-bottomed flask protected from moisture.

The mixture is then refluxed with stirring for 16 hours.

- 5 After cooling, the solution obtained is concentrated under vacuum to give 4.8 g of residue which is purified by flash chromatography on a column of silica, eluting with a 99.6 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ 0.4 CH<sub>3</sub>OH mixture.

The TLC-pure fractions are combined and evaporated to dryness and the product obtained (4.0 g) is recrystallized from ethanol.

- 10 3.2 g of the compound of Example 163 are obtained in the form of crystals.

Yield = 66%.

m.p. (Tottoli) = 175° C

TLC (99 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /1 CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.40

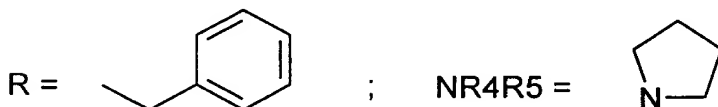
<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

- 15 1.7 – 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.45 –d, 2H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.15 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

#### Example 164

- 20 **METHOD B** : 1-(Pyrrolidin-1-yl)-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one.

(I) : X1 = 7-Br ; X2 = H ;



- 25 37.0 g (85 mmol) of 4-benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one dissolved in 750 ml of dimethylformamide (DMF) are placed in a reactor protected from moisture and 14.3 g (340 mmol) of sodium bicarbonate are added, followed by 12.1 g (340 mmol) of pyrrolidine.

The mixture is then refluxed with stirring for 6 hours.

- 30 After cooling, the solvent is evaporated off under vacuum, the residue obtained is taken up in a water/ethyl acetate mixture and the insoluble material therein is triturated and then filtered and dried: 18.3g of a TLC-pure first crop of the compound of Example 164 are thus obtained.

- 35 The aqueous and organic phases are separated and the ethyl acetate phase is washed with water and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrating the solvent under vacuum, 14.2 g of a second crop of the compound of Example 164, which is also TLC-pure, are obtained.

Yield (of crude product) = 90% ; the product is used for the next step without further purification.

A sample of 0.35 g is recrystallized from methanol to give 0.32 g of the pure compound in the form of crystals.

5 m.p. (Tottoli) = 173°C

TLC (99 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1 CH<sub>3</sub>OH) = 0.35

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.45 (s, 1H)

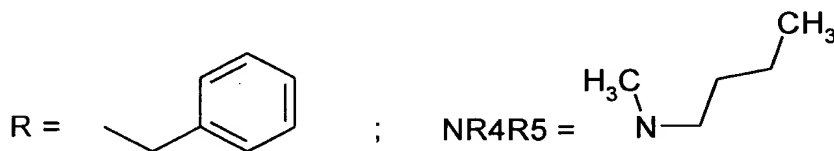
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

10

### Example 165

**METHOD C** : 1-[N-(n-butyl)-N-methylamino]-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

(I) : X1 = 7-Br ; X2 = H



2.5 g (5.75 mmol) of 4-benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one suspended in 30 ml of ethanol are placed in a reactor under pressure. 5.0g of n-butylmethylaniline (57.5 mmol) are added, the reactor is closed hermetically and it is then heated on an oil bath at 160°C for 8 hours. After cooling and leaving to stand for 2 days, the residual oil (2.8 g) is chromatographed on a column of silica, eluting with a 99.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 0.5 CH<sub>3</sub>OH mixture. 1.8 g of the compound of Example 165 are obtained.

Yield = 70%.

TLC (98.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1.5 CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.45


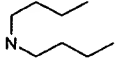

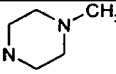
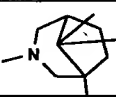








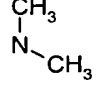

25 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 0.9 (t, 3H) ; 1.25 – 1.4 (m, 2H) ; 1.55 – 1.7 (m, 2H) ; 2.85 (s, 3H) ; 2.9 – 3.5 (m, 2H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

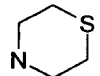
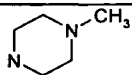
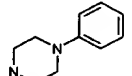
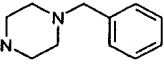


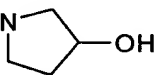



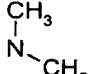
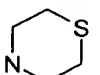




Solvent : CDCl<sub>3</sub>


30

The compounds (I) of Examples 166 to 198 (Table 3) are prepared according to one of the methods A, B and C described in Examples 163 to 165.

TABLE 3

Compound No.	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
166	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		70	167	B
167	7-Cl	CH <sub>3</sub>		17	112	A
168	7-Cl	CH <sub>3</sub>		35	192	A
169	7-Cl	CH <sub>3</sub>		50	180-182	A
170	7-Cl	CH <sub>3</sub>		60	185	A
171	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		5	179	A
172	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		88	162	A
173	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		78	163	B
174	7-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		68	178	B
175	8-Cl	CH <sub>3</sub>		11	179	A
176	8-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		1	-	B
177	7-Br	CH <sub>3</sub>		72	174	A
178	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		67	183-185	A
179	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		53	171	B
180	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		50	189	B

Compound No.	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
181	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		49	235	B
182	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		60	230	B
183	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		51	238	B
184	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		50	226	B
185	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		82	172	B
186	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		85	210	B
187	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		79	176	B
188	7-Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	52	238	C
189	7-I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		100	184	B
190	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		90	183	B
191	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		60	189	B
192	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		75	186	B
193	7-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		78	265	B
194	8-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		50	202	A
195	7-OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		42	153	B
196	7-OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		65	154	B
197	7-CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		77	219	B

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
198	7-NO2	C6H5CH2		32	206	A

**- Compound 166 :**

- 5 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.2 – 7.3 (m, 3H) ; 7.4 (d, 2H) ; 7.6 (t, 1H) ; 7.9 (t, 1H) ; 8.2 (m, 2H)  
Solvent : DMSO

**- Compound 167 :**

- 10 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 0.8 (m, 6H) ; 1.15 – 1.25 (m, 4H) ; 1.35 – 1.55 (m, 4H) ; 3 (m, 2H) ; 3.2 (m, 2H) ; 3.7 (s, 3H) ; 7.65 (m, 1H) ; 8.3 (m, 1H) ; 8.45 (m, 1H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 168 :**

- 15 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.3-1.9 (m, 6H) ; 2.9 (t, 2H) ; 3.3 (m, 2H) ; 3.5 (s, 3H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H)  
Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**- Compound 170 :**

- 20 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 0.7 (s, 3H) ; 0.8 (s, 3H) ; 1.0 (s, 3H) ; 1.5-1.9 (m, 5H) ; 2.55 (d, 1H) ; 2.85 (d, 1H) ; 3.15 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 7.9 (d, 1 H) ; 8.0 (s, 1H) ; 8.4 (m, 1H)  
Solvent : DMSO

**- Compound 171 :**

- 25 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.8 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H(+H<sub>2</sub>O)) ; 7.45 – 7.6 (m, 5H) ; 8.05 (m, 1H) ; 8.15 (s, 1H) ; 8.45 (d, 1H)  
Solvent : DMSO

**- Compound 172 :**

- 30 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (s, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.25 – 7.5 (m, 5H) ; 8.0 (m, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.4 (d, 1H)  
Solvent : DMSO

**- Compound 173 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.05 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.65 – 7.75 (m, 3H) ; 8.2 (dd, 1H) ; 8.35 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 174 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.4 – 1.6 (m, 1H) ; 1.7 - 2 (m, 4H) ; 3 - 3.15 (m, 2H) ; 3.3 – 3.45 (m, 2H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.25 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 – 7.8 (m, 3H) ; 8.3 – 8.4 (m, 2H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 175 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.85 – 1.95 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H +  $\text{H}_2\text{O}$ ) ; 3.65 (s, 3H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

Solvent : DMSO

15

**- Compound 176 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 – 2 (m, 8H) ; 3.3 – 3.5 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.4 – 7.45 (m, 2H) ; 7.65 – 7.7 (m, 2H) ; 8.25 – 8.3 (m, 2H) ; 8.6 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Compound 177 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.7 – 1.85 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.7 (s, 3H) ; 7.75 (m, 1H) ; 8.25 (m, 1H) ; 8.4 (m, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

25

**- Compound 178 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.35 – 1.95 (m, 6H) ; 3.05 (t, 2H) ; 3.35 (d, 2H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.75 (d, 2H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

30

**- Compound 179 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.25 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35

**- Compound 180 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 3.2 – 3.4 (m, 4H) ; 3.75 – 3.9 (m, 2H) ; 3.9 – 4.1 (m, 2H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)



Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 181 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.8 – 3.0 (m, 4H) ; 3.35 – 3.5 (m, 2H) ; 3.5 – 3.7 (m, 2H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 182 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.3 – 2.45 (m, 5H) ; 2.9 – 3.0 (m, 2H) ; 3.25 – 3.35 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 183 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 3.0 – 3.2 (m, 2H) ; 3.35 – 3.5 (m, 4H) ; 3.6 – 3.75 (m, 2H) ; 5.5 (s, 2H) ; 6.9 – 7.05 (m, 3H) ; 7.2 – 7.35 (m, 5H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 184 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.4 (m, 2H) ; 3 (m, 2H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.3 (m, 8H) ; 7.7 (m, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 185 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.2 – 2.65 (m, 2H) ; 3.2 – 3.9 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 5.8 – 5.9 (m, 1H) ; 5.9 – 6.0 (m, 1H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 186 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 4.3 (s, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 5.95 (s, 2H) ; 7.25 – 7.4 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 187 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 – 2.1 (m, 1H) ; 2.3 – 2.4 (m, 1H) ; 3.2 – 3.6 (m, 5H) ; 4.6 – 4.7 (m, 1H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.3 (m, 3H) ; 7.65 (d, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.3 (d, 2H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 188 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 3.05 (s, 3H) ; 3.9 – 4.0 (m, 1H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.15 – 7.25 (m, 3H) ; 7.6 (d, 2H) ; 7.7 (d, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.4 (s, 1H)

5 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 189 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.4 (m, 2H) ; 8.0 (m, 1H) ; 8.2 (m, 1H) ; 8.5 (m, 1H)

10 Solvent : DMSO

**- Compound 190 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.75 – 1.95 (m, 8H) ; 2.45 (s, 3H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.45 (dd, 1H) ; 7.7 (dd, 2H) ; 8.15 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H)

15 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 191 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 (m, 4H) ; 2.5 (s, 3H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.2 – 7.55 (m, 5H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8 (s, 1H) ; 8.15 (d, 1H)

20 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 192 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.45 (s, 3H) ; 2.9 (s, 6H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.3 (m, 3H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.7 (d, 2H) ; 8.2 (d, 2H)

25 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 193 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.5 (s, 3H) ; 2.8 – 3.05 (m, 4H) ; 3.35 – 3.75 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7.15 – 7.4 (m, 3H) ; 7.6 (d, 1H) ; 7.7 (d, 2H) ; 8.1 – 8.25 (m, 2H)

30 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 194 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 – 1.95 (m, 8H) ; 2.55 (s, 3H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.25 – 7.35 (m, 4H) ; 7.7 (m, 2H) ; 8.25 (m, 2H)

35 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 195 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.8 – 1.95 (m, 8H) ; 3.35 – 3.40 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.25 – 7.35 (m, 4H) ; 7.7 (dd, 2H) ; 7.8 (d, 1H) ; 8.35 (d, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

5

**- Compound 196 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.35 (m, 4H) ; 3.9 (s, 3H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.25 – 7.35 (m, 3H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.7 (s, 1H) ; 8.2 (d, 1H)

Solvent : DMSO

10

**- Compound 197 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.4 (m, 4H) ; 3.2 (m, 4H) ; 5.2 (s, 2H) ; 7.1 – 7.25 (m, 3H) ; 7.35 (m, 2H) ; 8.25 (m, 2H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

15

**- Compound 198 :**

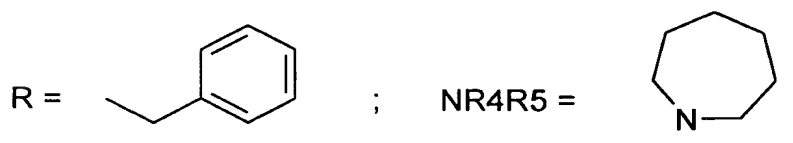
<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (s, 4H + H<sub>2</sub>O) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.5 (m, 2H) ; 8.55 (d, 1H) ; 8.75 (d, 1H) ; 8.9 (s, 1H)

Solvent : DMSO

20

**Example 199 :** 1-Azepanyl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

(I) \_\_\_\_\_ ; X1 = 7-Cl ; X2 = H



25

0.44 g (1.27 mmol) of 4-benzyl-1,7-dichloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Example 254) suspended in 2.5 ml of hexamethyleneimine is placed in a 50 ml round-bottomed flask fitted with a stirrer and a condenser. The mixture is refluxed for 16 hours with stirring. The brown solution obtained is then left to stand at room temperature until it has cooled completely; it is poured into a mixture of water and methylene chloride, the mixture is stirred and the 2 phases are separated by settling. The organic phase is washed twice with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then evaporated under vacuum to give 0.59 g of a solid brown residue.

30

This product is chromatographed on a column of silica, eluting with a 99.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 0.5 CH<sub>3</sub>OH mixture.

35

After combining and evaporating the TLC-pure fractions, 0.46 g of the compound of Example 199 is obtained. This product is recrystallized from ethanol to give 0.4 g of colourless crystals.

Yield = 77%

5 m.p. (Tottoli) = 162°C

TLC (98.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 1.5 CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.35









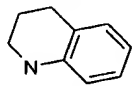
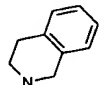
<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (s, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.25 – 7.5 (m, 5H) ; 8.0 (m, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

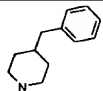
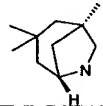



Solvent : DMSO

10 Compounds (I) of Examples 200 to 214 (Table 4) are prepared according to the process of Example 199.

TABLE 4

15

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
200	H	CH <sub>3</sub>		40	199 – 203	A
201	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		66	157	A
202	6-Cl	CH <sub>3</sub>		8.5	> 275	A
203	7-Cl	CH <sub>3</sub>		77	145	A
204	7-Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>		11	98-100	A
205	7-Cl	CH <sub>3</sub>		50	203-205	A
206	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	232	A
207	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	123-125	A
208	7-Cl	CH <sub>3</sub>		15	204	A
209	7-Cl	CH <sub>3</sub>		30	272	A

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)	Method
210	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	180	A
211	7-Cl	CH <sub>3</sub>		25	165	A
212	7-F	CH <sub>3</sub>		13	136	A
213	7-I	CH <sub>3</sub>		47	206	A
214	7-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		34	203	A

- **Compound 200** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.75-1.9 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.6 (s, 3H) ; 7.6 (t, 1H) ; 8 (t, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

5 Solvent : DMSO

- **Compound 201** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 - 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.2 - 7.35 (m, 3H) ; 7.45 (d, 2H) ; 7.6 (t, 1H) ; 7.95 (t, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

10 Solvent : DMSO

- **Compound 202** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.5 - 1.8 (m, 8H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.5 (s, 3H) ; 7.05 (d, 1H) ; 7.5 (t, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

15 Solvent : DMSO

- **Compound 203** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 - 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 3.5 (s, 3H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.35 (d, 1H)

20 Solvent : DMSO

- **Compound 204** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.3 (t, 3H) ; 1.7 - 1.9 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 4.15 (q, 2H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.35 (d, 1H)

25 Solvent : DMSO

**- Compound 205 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.0 (m, 4H) ; 3.35 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H)

5 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 206 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 3.1 - 3.35 (m, 4H) ; 3.65 (s, 3H) ; 3.85 (m, 2H) ; 4.0 (m, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.35 (m, 2H)

10 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 207 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 (m, 10H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.75 (s, 3H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H)

15 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 208 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 2H) ; 2.8 - 3.1 (m, 2H) ; 3.65 (m, 1H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.9 (m, 1H) ; 6.15 (d, 1H) ; 6.75 (t, 1H) ; 6.85 (t, 1H) ; 7.1 (d, 1H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 209 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (m, 1H) ; 3.2 (m, 1H) ; 3.4 (m, 1H) ; 3.6 (m, 1H) ; 3.7 (s, 3H) ; 4.3 (d, 1H) ; 4.45 (d, 1H) ; 7.05 (d, 1H) ; 7.2 (m, 3H) ; 7.6 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H)

25

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 210 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.4 (m, 2H) ; 1.7 (m, 3H) ; 2.6 (d, 2H) ; 2.9 - 3.15 (m, 2H) ; 3.3-3.5 (m, 2H) ; 3.65 (s, 3H) ; 7.0-7.35 (m, 5H) ; 7.7 (d, 1H) ; 8.3 (m, 2H)

30

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 211 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1 (s, 3H) ; 1.1 (s, 3H) ; 1.25-1.4 (m, 5H) ; 1.45 (d, 1H) ; 1.6 (m, 2H) ; 1.9 (d, 1H) ; 2.05 (m, 1H) ; 3.35 (d, 1H) ; 3.45 (d, 1H) ; 3.7 (s, 3H) ; 4 (m, 1H) ; 7.65 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H) ; 8.6 (d, 1H)

35

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

- **Compound 212** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 – 1.8 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H (+H<sub>2</sub>O)) ; 3.5 (s, 3H) ; 7.8 (m, 1H) ; 7.9 (m, 1H) ; 8.4 (m, 1H)

Solvent : DMSO

5

- **Compound 213** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 - 1.9 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 3.7 (s, 3H) ; 8.0 (d, 1H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.65 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

10

- **Compound 214** :

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.7 - 1.85 (m, 8H) ; 3.3 (s, 4H) ; 3.5 (s, 3H) ; 3.9 (s, 3H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

15

**Example 215** : 4-Benzyl-7-bromo-1-(N-ethyl-N-methylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.3 g (0.8 mmol) of 4-benzyl-7-bromo-1-(N-methylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (compound of Example 188) is dissolved in 5 ml of DMF. 0.135 g (0.85 mmol) of methyl iodide and 0.13 g (0.93 mmol) of potassium carbonate are added. The mixture obtained is stirred at room temperature overnight and then heated at 100°C for 6 hours. After cooling, the solvent is evaporated off under vacuum and the residue is taken up in water and ethyl acetate. The organic phase is separated out by settling, washed with saturated sodium chloride solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under vacuum. 0.3 g of crude product is obtained, which is purified by chromatography on a column of silica, eluting with a 99 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 1 CH<sub>3</sub>OH mixture. The fractions containing the desired product are combined and concentrated under vacuum, and the residue is then recrystallized from methanol to give 0.05 g of pure compound of Example 215.

Yield = 22%

m.p. (Tottoli) = 148°C

TLC (98.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 1.5 CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.45

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.25 (t, 3H) ; 2.9 (s, 3H) ; 3.2 – 3.4 (m, 2H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.7 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

35

**Example 216 :** 4-Benzyl-1-(N,N-diethyl)-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

2.3g (5.87 mmol) of 4-benzyl-7-methyl-1-(thiomorpholin-4-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (compound of Example 193) are suspended in 250 ml of ethanol. A catalytic amount of Raney nickel is added and the mixture is refluxed for 24 hours with stirring. The catalyst is removed by filtration through Celite and the alcoholic solution is concentrated under vacuum: 1.6 g of crude product are obtained, which product is purified by chromatography on a column of silica, eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and a methanol gradient from 99.5/0.5 to give 0.9 g of TLC-pure product. A sample is recrystallized from ethanol for the determination of the physical constants.

Yield = 42%

m.p. (Tottoli) = 154°C

TLC (99  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 1  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) : R<sub>f</sub> = 0.35

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1 - 1.3 (m, 6H) ; 2.4 (s, 3H) ; 2.9 – 3.45 (m, 4H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7.1 – 7.3 (m, 3H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.6 (d, 2H) ; 8.15 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**Example 217 :** 4-Benzyl-7-bromo-1-(pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.7g (1.8 mmol) of 1-amino-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (intermediate compound 10 of Example 271) suspended in 5 ml of acetic acid is placed in a 25 ml round-bottomed flask. 0.25g (1.9 mmol) of 2,5-dimethoxytetrahydrofuran is added and the mixture is then refluxed for 1 hour. After cooling and evaporation of the acetic acid under vacuum, 0.8 g of a highly coloured solid is obtained, which is purified by chromatography on a column of silica, eluting with a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  mixture (99.4/0.6 then 99/1). The solid obtained from the pure fractions is recrystallized from ethanol to give 0.45 g of the compound of example 217.

Yield = 55%

m.p. (Tottoli) = 214°C

TLC (99  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 1  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) : R<sub>f</sub> = 0.5

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 5.55 (s, 2H) ; 5.8 (d, 1H) ; 6.5 (s, 2H) ; 6.9 (s, 2H) ; 7.25 – 7.4 (m, 3H) ; 7.7 (d, 1H) ; 7.75 (d, 2H) ; 8.55 (s, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$



**Example 218 :** 4-(4-Aminobenzyl)-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.45g (0.96 mmol) of 7-bromo-4-(4-nitrobenzyl)-1-(pyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (compound of Example 48) in 10 ml of ethanol is loaded into a 50 ml round-bottomed flask. 1.08g (24 mmol) of stannous chloride dihydrate are added and the mixture is then heated at 70°C for 30 minutes with stirring. After cooling, the mixture is poured into ice-cold water. It is extracted several times with ethyl acetate with a small amount of  $\text{CHCl}_3$ , the organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  then concentrated under vacuum. The solid residue obtained (0.35 g) is washed with methanol (50 ml) to give 0.25 g of TLC-pure product.

Yield = 83%

m.p. (Tottoli) = 263°C

TLC (98  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 2  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) :  $R_f$  = 0.25

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.9 - 2.05 (m, 4H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 5 (s, 2H) ; 5.1 (s, 2H) ; 6.5 (d, 2H) ; 7.2 (d, 2H) ; 8.1 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.3 (s, 1H)

Solvent : DMSO

**Example 219 :** 4-(Benzyl)-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

Example 219-1/ 4-Benzyl-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

1.46g (5 mmol) of 4-benzyl-7-hydroxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (intermediate obtained by the method of Example 255) in 15 ml of dry methylene chloride are loaded into a reactor equipped with a stirring system. 0.95 g (5 mmol) of tosyl chloride is added, after which 1 ml (7.5 mmol) of triethylamine is added over 5 minutes with stirring, the reaction being slightly exothermic. After stirring at room temperature for a further 2 hours, the organic solution obtained is washed with water and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  to give, after evaporation of the solvent, a coloured amorphous residue which is purified by chromatography on a column of silica, eluting with ethyl acetate. 1.9 g of TLC-pure product are obtained. This product is used for the next step without further purification.

Yield = 85%

2/ Example 219-2/ 4-Benzyl-1-bromo-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.4g of this compound is obtained from 0.45 g of 4-benzyl-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Example 219-1) by the bromination method described in Example 256.

Yield = 76%

3/ Example 219-3/ 4-Benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulphonyloxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and 4-benzyl-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.83 g of bromo derivative obtained in Example 219-2 is treated with pyrrolidine, under the conditions of Example 164. After treatment, 1.0 g of a crude mixture of 2 major compounds is obtained, which compounds are separated by chromatography on a column of silica, eluting with a 98 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 2 CH<sub>3</sub>OH mixture. The fractions containing the first pure product are combined and concentrated to give 0.375 g of 4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

Yield = 45%

The fractions containing the second pure product are combined and evaporated under vacuum to give 0.12g of 4-benzyl-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

Yield = 15%

m.p. (Tottoli) = 287°C

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.95 (m, 4H) ; 3.3 (m, 4H) ; 7.3 (s, 2H) ; 7.2 – 7.6 (m, 7H) ; 8.1 (d, 1H) ; 10.2 (s, 1H)

Solvent : DMSO

**Example 220** : 4-(4-Cyanobenzyl)-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

1/ Example 220-1/ 1-(Pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulphonyloxy)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

1.3 g of this compound are obtained from 2.4 g of 4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Example 219-3) by the debenzilation method described in Example 263.

Yield = 68%

2/ Example 220-2/ 4-(4-Cyanobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.48 g of this compound is obtained from 0.66 g of 1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Example 220-1) by the  
5 N-alkylation method described in Example 3.

Yield = 52%

3/ Example 220-3/ 4-(4-Cyanobenzyl)-7-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

10 0.3 g (0.55 mmol) of 4-(4-cyanobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-7-(4-tolylsulphonyloxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (described in Example 220-2) is dissolved in 1 ml of dry DMF. 0.27 ml of pyrrolidine (2.75 mmol) is added and the mixture is then heated at 140°C for 6 hours with stirring. The solvent is evaporated off under vacuum and the residue is taken up in a mixture of ethyl acetate / aqueous N hydrochloric acid solution.  
15 The insoluble material is separated out by filtration, washed with water to neutral pH and dried under vacuum; 0.13 g of crude product is obtained, which is crystallized from 5 ml of ethanol, filtered and dried to give 0.085 g of pure product.

Yield = 40%

m.p. (Tottoli) = 305°C

20 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.35 (s, 2H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.6 – 7.7 (m, 3H) ; 7.8 (d, 2H) ; 8.1 (d, 1H) ; 10.2 (s, 1H)

Solvent : DMSO

**Example 221 :** 7-Acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.  
25

1/ Example 221-1/ 7-Acetamido-4-benzyl-1-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.45 g of this compound is obtained from 0.5 g of 7-acetamido-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one by the bromination method described in Example  
30 256.

Yield = 72%

2/ Example 221-2/ 7-Acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.  
35

8.7 g (21 mmol) of the bromo derivative obtained in Example 221-1 are treated with 3.7 ml (42 mmol) of pyrrolidine and 3.54 g (42 mmol) of sodium bicarbonate in 80 ml of DMF, under the conditions of Example 164. After treatment, 8.0 g of crude product are obtained,

which product is purified by chromatography on a column of silica, eluting with a 98 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 2 CH<sub>3</sub>OH mixture. The fractions containing the pure product are combined and concentrated and the residue is then crystallized from ethanol to give 6.6 g of 7-acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

5 Yield = 78 %

m.p. (Tottoli) = 265°C

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 – 2.1 (m, 4H) ; 2.25 (s, 3H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 – 7.3 (m, 3H) ; 7.6 (d, 2H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.2 (m, 2H) ; 8.4 (d, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

10

**Example 222 :** 7-Acetamido-4-[(E)-3-phenylallyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

Starting with 1.2 g (3.0 mmol) of 7-acetamido-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (described in Example 221), debenzylated to 7-acetamido-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one by the method with palladium/C described in Example 257 and then treated directly with 0.59 g of cinnamyl bromide in the presence of 0.98 g of caesium carbonate in 15 ml of DMF, according to the method described in Example 3, and after purification by chromatography on a column of silica and recrystallization from ethanol, 0.4 g of the pure compound of Example 222 is obtained.

Yield = 31%.

m.p. (Tottoli) = 248° C

TLC (95 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 5 CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.30

25 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) CDCl<sub>3</sub> :

2.0-2.1 (m, 4H) ; 2.25 (s, 3H) ; 3.45 (m, 4H) ; 5 (d, 2H) ; 6.35-6.4 (dt, 1H) ; 6.8 (d, 1H) ; 7.15-7.35 (m, 5H) ; 8.1 (s, 1H) ; 8.2-8.3 (m, 2H) ; 8.4 (m, 1H)

30 **Example 223 :** 7-Amino-4-[(E)-3-phenylallyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.2 g (0.46 mmol) of 7-acetamido-4-[(E)-3-phenylallyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (described in Example 222) in 5 ml of a 6N hydrochloric acid solution is placed in a 20 ml round-bottomed flask and refluxed for 15 minutes with stirring. After cooling, the solution obtained is basified with sodium hydroxide solution and extracted 3 times with methylene chloride. The combined organic phases are washed with saturated NaCl solution, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and then evaporated under

35

vacuum. The crude product (0.12 g) is recrystallized from ethanol to give 0.08 g of the pure compound of Example 223.

Yield = 44%











m.p. (Tottoli) = 199°C

5 <sup>1</sup>H NMR δ (ppm) CDCl<sub>3</sub>:

2.1 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.0 (m, 2H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.5-6.6 (dt, 1H) ; 6.85 (d, 1H) ; 7.0-7.3 (m, 3H) ; 7.6 (m, 1H) ; 7.7 (m, 1H) ; 8.1 (m, 1H) ; 8.45 (s, 1H) ; 8.6 (s, 1H).

10 The compounds of general formula (I) of Examples 224 to 233 in Table 5 are prepared by the method of Example 223.

TABLE 5

Compound No.	X1	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Yield (%)	m.p. (°C)
224	7-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		40	240 (dec)
225	7-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		60	230
226	7-NH <sub>2</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		67	152
227	7-NH <sub>2</sub>	(E) (3-pyridyl)-CH=CHCH <sub>2</sub>		70	201
228	7-NH <sub>2</sub>	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		68	163
229	7-NH <sub>2</sub>	(E) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>		67	198
230	7-CH <sub>3</sub> NH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		58	171
231	7-CH <sub>3</sub> NH	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>		91	270
232	8-CH <sub>3</sub> NH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		76	-
233	7-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>		67	225

**- Compound 224 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.8 – 1.9 (m, 8H) ; 3.4 – 3.45 (m, 4H) ; 4 (s, 2H) ; 5.4 (s, 2H) ; 7 (m, 1H) ; 7.25 – 7.35 (m, 3H) ; 7.55 (s, 1H) ; 7.65 – 7.80 (m, 2H) ; 8.15 – 8.2 (m, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

5

**- Compound 225 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4 (s, 2H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7 (d, 1H) ; 7.2 – 7.35 (m, 3H) ; 7.6 (s, 1H) ; 7.7 – 7.8 (d, 2H) ; 8 – 8.1 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

10

**- Compound 226 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2 - 2.1 (m, 4H) ; 3.35 - 3.45 (m, 4H) ; 4.05 (s, 2H) ; 8.5 (s, 2H) ; 7.05 (m, 1H) ; 7.4 – 7.5 (m, 3H) ; 7.8 (s, 1H) ; 8.05 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

15

**- Compound 227 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4 (m, 2H) ; 5.1 (d, 2H) ; 6.4 – 6.5 (dt, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 7.05 (m, 1H) ; 7.2 – 7.3 (m, 2H) ; 7.35 (d, 2H) ; 7.6 (s, 1H) ; 8.1 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

20

**- Compound 228 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.8 (s, 6H) ; 5.4 (s, 2H) ; 5.7 (m, 2H) ; 7.10 – 7.15 (m, 1H) ; 7.4 (s, 1H) ; 7.6 (d, 2H) ; 7.8 (d, 2H) ; 8.05 (d, 1H)

Solvent : DMSO

25

**- Compound 229 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 4.95 (d, 2H) ; 5.75 (m, 2H) ; 6.45 – 6.5 (dt, 1H) ; 6.7 – 6.8 (d, 1H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.25 – 7.4 (m, 6H) ; 8.1 (d, 1H)

Solvent : DMSO

30

**- Compound 230 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 2.95 (s, 3H) ; 3.4 (m, 4H) ; 4.1 (m, 1H) ; 5.4 (s, 2H) ; 6.95 (d, 1H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.75 (dd, 2H) ; 8.1 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

35

**- Compound 231 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 2.9 (s, 3H) ; 3.4 (m, 4H) ; 5.5 (s, 2H) ; 7 (m, 1H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.6 (m, 2H) ; 7.8 (m, 2H) ; 8.1 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**- Compound 232 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.9 - 2 (m, 4H) ; 2.85 (d, 3H) ; 3.3 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 6.7 (d, 1H) ;  
5 7.2 (q, 1H) ; 7.25 – 7.45 (m, 6H) ; 7.9 (d, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 233 :**

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.3 (t, 3H) ; 2.1 (m, 4H) ; 3.25 (m, 2H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.9 (m, 1H) ;  
10 5.45 (s, 2H) ; 7 (m, 1H) ; 7.2 – 7.3 (m, 3H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.7 (m, 2H) ; 8.1 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**Example 234 :** 4-Benzyl-7-(N-isopropylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

15 0.31 g (0.86 mmol) of 7-amino-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (described in Example 225) suspended in 10 ml of methylene chloride is placed in a 20 ml round-bottomed flask. 0.14 ml (1.9 mmol) of acetone, 0.115 ml (1.9 mmol) of pure acetic acid and then 0.546 g (2.6 mmol) of sodium triacetoxyborohydride are added. The mixture is stirred at room temperature under a  
20 nitrogen atmosphere for 48 hours. The solvent is evaporated off under vacuum and the residue is taken up in ethyl acetate. The organic phase is washed with sodium bicarbonate solution and then with saturated NaCl solution. After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and removal of the solvent under vacuum, 0.3 g of crude product is obtained, which is purified by chromatography on a column of silica, eluting with a 98  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 2  $\text{CH}_3\text{OH}$  mixture to  
25 give 0.2 g of the TLC-pure compound of Example 234.

Yield = 58%

m.p. (Tottoli) = 208°C [EtOH]

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 1.2 (m, 6H) ; 2.05 (m, 4H) ; 3.4 (m, 4H) ; 3.7 - 3.85 (m, 2H) ; 5.5 (s, 2H) ; 6.9 (m, 1H) ; 7.2 – 7.3 (m, 3H) ; 7.4 (s, 1H) ; 7.7 (m, 2H) ; 8.1 (m, 1H)

30 Solvent :  $\text{CDCl}_3$

**Example 235:** 4-Benzyl-7-methylsulphonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one and **Example 247 :** 4-benzyl-7-(N,N-dimethylsulphonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

35 0.55 g (1.5 mmol) of 7-amino-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (described in Example 225) suspended in 10 ml of methylene chloride is placed in a 20 ml round-bottomed flask. 0.42 ml (3.0 mmol) of triethylamine is added, followed by 0.24 ml (3.0 mmol) of methanesulphonyl chloride. The solution obtained is

stirred at room temperature for 24 hours. After cooling, the solution obtained is washed with water, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and then evaporated under vacuum. The crude mixture of the 2 compounds obtained (0.85 g) is chromatographed on a column of silica, eluting with a 99  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 1  $\text{CH}_3\text{OH}$  / 0.1  $\text{NH}_4\text{OH}$  mixture. The fractions containing the first product by

order of elution are combined and evaporated under vacuum to give 0.65 g of 4-benzyl-7-(N,N-dimethylsulphonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

m.p. (Tottoli) = 221°C

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) DMSO : 2.2 – 2.3 (m, 4H) ; 2.9 (s, 3H) ; 3.15 (m, 4H) ; 5.15 (s, 2H) ; 7.1 – 7.2 (m, 3H) ; 7.25 (m, 2H) ; 7.5 – 7.6 (d, 1H) ; 7.85 (s, 1H) ; 8.05 – 8.1 (d, 1H) ; 10.05 (s, 1H)

The fractions containing the second product by order of elution are treated in a similar manner to give 0.15 g of 4-benzyl-7-methylsulphonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

Yield = 23%

m.p. (Tottoli) = 283°C [EtOH]

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) DMSO : 2 (m, 4H) ; 3.45 (m, 4H) ; 3.5 (s, 3H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.7 (m, 3H) ; 6.35 (m, 2H)

**Example 236 :** 7-(N,N-Dimethylamino)-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.75g (2.05 mmol) of 7-amino-4-benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (described in Example 225) suspended in 0.8 ml of formic acid and 0.8 ml of formaldehyde are placed in a round-bottomed flask. The mixture is heated at 100°C for 1 hour with stirring. After cooling, the solution obtained is poured into ice-cold water and the suspension is extracted several times with ethyl acetate; the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the concentrated under vacuum.

The crude product obtained (0.8 g) is purified by chromatography on a column of silica, eluting with a 98 methylene chloride / 2 methanol mixture. 0.23 g of the TLC-pure product of Example 236 is obtained.

Yield = 29%

m.p. (Tottoli) = 194°C [EtOH]

TLC (97  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 3  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) :  $R_f$  = 0.65

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  (ppm) : 2.1 (m, 4H) ; 3.05 (s, 6H) ; 3.45 (m, 4H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.1 (m, 1H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.6 (d, 1H) ; 7.75 (m, 2H) ; 8.1 (d, 1H)

Solvent :  $\text{CDCl}_3$



**Example 237 :** 4-Benzyl-7-cyano-1-(N,N-dimethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

10.8 g (27.1 mmol) of 4-benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Example 164) in 100 ml of N-methylpyrrolidinone (NMP) are introduced into a 500 ml round-bottomed flask fitted with a stirring system, a condenser and a nitrogen inlet. 4.4 g (49 mmol) of cuprous cyanide are added and the mixture is then heated for 12 hours under nitrogen with stirring. The solvent is removed by evaporation under vacuum; the residue is stirred in a mixture of methylene chloride and 2N aqueous ammonia, the insoluble material is removed by filtration and the phases are then separated by settling. The organic phase is washed with saturated NaCl solution, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated to give 24.0 g of crude product. This product is purified by chromatography on a column of silica, eluting with a 65 ethyl acetate / 35 cyclohexane mixture. The TLC-pure fractions are combined and evaporated under vacuum: 8.4 g of the compound of Example 237 are obtained.

Yield = 90%.

m.p. (Tottoli) = 212-214°C

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.5 (m, 2H) ; 8.4 (m, 1H) ; 8.5 (m, 1H) ; 8.6 (m, 1H)

Solvent : DMSO

**Example 238 :** 4-Benzyl-7-carboxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

5.0 g (13.5 mmol) of 4-benzyl-7-cyano-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one suspended in 100 ml of 16 N hydrochloric acid solution are placed in a 250 ml round-bottomed flask and the mixture is then refluxed for 3 hours with stirring.

After cooling, the precipitate is filtered off, washed several times with water, dried and purified by chromatography on a column of silica, eluting with a 97 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 3 CH<sub>3</sub>OH mixture to give 2.3 g of the TLC-pure compound of Example 238.

Yield = 44%

m.p. (Tottoli) = 335-337°C

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.9 (s, 4H) ; 3.4 (s, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.3 (m, 3H) ; 7.4 (m, 2H) ; 8.2 (m, 1H) ; 8.4 (m, 1H) ; 8.7 (s, 1H)

Solvent : DMSO

**Example 239 :** 7-Bromo-4-[(4-methoxycarbonylmethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.8 g (1.65 mmol) of 7-bromo-4-[(4-carboxymethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Example 56) and 0.25 g of potassium carbonate are suspended in 10 ml of DMF. 0.26 g (1.82 mmol) of methyl iodide is added and the mixture is then heated at 80°C for 2 hours with stirring. The solvent is evaporated off under vacuum and the residue is taken up in water which is extracted 3 times with ethyl acetate; the combined organic phases are washed with saturated sodium chloride solution, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent is then evaporated off under vacuum to give 0.7 g of crude product.

This product is purified by chromatography on a column of silica, eluting with a 99 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 1 CH<sub>3</sub>OH mixture. 0.5 g of TLC-pure product is obtained.

Yield = 61%

m.p. (Tottoli) = 161-162°C [C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH]

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 - 2.1 (m, 4H) ; 3.35 - 3.45 (m, 4H) ; 3.6 (s, 2H) ; 3.7 (s, 3H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.2 (d, 2H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**Example 240 :** 7-Bromo-4-[(4-(N-methylcarbamoyl)methyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

240-1/ 7-Bromo-4-[(4-chloroformylmethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

0.85 g (1.76 mmol) of 7-bromo-4-[(4-carboxymethyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Example XX) is placed in 85 ml of dry chloroform. The mixture is stirred under a stream of nitrogen, followed by addition of 0.42 g (3.52 mmol) of thionyl chloride while maintaining the temperature below +5°C. After 1 h 30 min, the reaction is virtually complete and the acid chloride precipitates out in the form of crystals. This solution is used for the next step without further purification.

240-2/ 7-Bromo-4-[(4-(N-methylcarbamoyl)methyl)benzyl]-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

The solution obtained in Example 240-1 is added slowly, while maintaining the temperature < +5°C, to a solution, cooled to 0°C, of 0.6 g (8.8 mmol) of methylamine hydrochloride and 1.06 g of triethylamine in 85 ml of acetone. Stirring is then continued at 0°C for 15 minutes, after which the solution obtained is concentrated under vacuum. The residue is dissolved in methylene chloride, the organic phase is washed twice with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, the solvent is evaporated off under vacuum and 1.0 g of crude product is thus recovered. This product is chromatographed on a column of silica, eluting with a

96 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 4 CH<sub>3</sub>OH mixture to give 0.4 g which is recrystallized from ethanol . After drying, 0.27 g of pure compound is obtained.

Yield = 31%

m.p. (Tottoli) = 240°C




5 TLC (92CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 8CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0,5

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.95 - 2.1 (m, 4H) ; 2.7 (d, 3H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 3.5 (s, 2H) ; 5.3 – 5.5 (m, 3H) ; 7.15 (d, 2H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.9 (d, 1H) ; 8.2 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

10 The compounds (I) of Examples 241 to 243 (Table 6) are prepared according to the process of Example 240.

TABLE 6

Compound No.	R	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub>	Yield (%)	m.p. (°C)
241	4-(NH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH		38	268
242	4-(Me <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C		74	202
243	4-(HONHCOCH <sub>2</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C		47	229

15

**- Compound 241 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.7 (s, 6H) ; 3.2 (s, 2H) ; 5.1 (s, 2H) ; 6.7 (s, 1H) ; 7.05 (d, 2H) ; 7.2 (m, 3H) ; 7.95 (m, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.15 (s, 1H)

Solvent : DMSO

20

**- Compound 242 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2 - 2.15 (m, 4H) ; 2.9 (s, 3H) ; 2.95 (s, 3H) ; 3.35 – 3.45 (m, 4H) ; 3.7 (s, 2H) ; 5.45 (s, 2H) ; 7.15 (d, 2H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.5 (s, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

25

**- Compound 243 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.95 - 2.1 (m, 4H) ; 3.3 (s, 2H) ; 3.3 – 3.4 (m, 4H) ; 5.3 (s, 2H) ; 7.25 (d, 2H) ; 7.45 (d, 2H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.8 (s, 1H) ; 10.7 (s, 1H)

Solvent : DMSO

30

**Example 244** : 7-Methyl-4-(4-cyanobenzyl-1-(N,N-dimethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-thione.

244-1/ 7-Methyl-1-(N,N-dimethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-thione.

1.0g (4.1 mmol) of 7-methyl-1-(N,N-dimethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one in 70 ml of toluene is placed in a three-necked round-bottomed flask equipped with a stirring system, a condenser and a nitrogen-introduction system, and 3.3 g (8.2 mmol) of Lawesson's reagent are added in a single portion. The mixture is refluxed for 24 hours with stirring. After cooling, 30 ml of 5% hydrochloric acid solution are added and the mixture is then poured into 250 ml of methanol with stirring. 250 ml of cyclohexane are added and the insoluble material is removed by filtration. The acidic methanolic phase is separated out by settling and concentrated under vacuum, and the residue is taken up in ice and triturated therein several times. The insoluble material recovered in the form of a lacquer is dissolved in 10 ml of isopropanol; starting with the solution obtained, stirred for 30 minutes, the yellow crystals which precipitated are filtered off, washed with isopropanol and then with ether and dried under vacuum. 0.98 g of product is obtained, which is used for the next step without further purification.

Yield = 80 %

244-2/ 4-(4-Cyanobenzyl)-1-(N,N-dimethylamino)-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-thione.

Starting with 0.5 g (1.93 mmol) of 7-methyl-1-(N,N-dimethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-thione (Example 244-2), using method B described in Example 3, and after recrystallization from ethanol, 0.29 g of the compound of Example 244 is obtained.

Yield = 40%

m.p. (Tottoli) = 236°C

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.9(s,6H) ; 3.7(s,2H) ; 5.45(s,2H) ; 7.25(m,2H) ; 7.7(m,2H) ; 7.85(m,1H) ; 8.2(d,1H) ; 8.5(s,1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

Compounds (I) of Examples 245 and 246 (Table 7) are prepared according to the process of Example 244.

TABLE 7

Compound No.	X1	R	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)
245	7-Br	4-CNC6H4CH2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N} - \text{CH}_3 \end{array}$	13	276
246	7-CH3	(E) (pyrid-3-yl)-CH=CHCH2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{N} - \text{CH}_3 \end{array}$	26	133

**- Compound 245 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.9 (s, 6H) ; 4.7 (s, 2H) ; 7.65 (d, 2H) ; 7.75 (d, 2H) ; 8.1 (m, 2H) ; 8.4 (d, 1H)

Solvent : DMSO

**- Compound 246 :**

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 2.5 (s, 3H) ; 3.0 (s, 6H) ; 4.25 (d, 2H) ; 6.45 (dt, 1H) ; 6.75 (d, 1H) ; 7.2 (m, 1H) ; 7.6 (d, 1H) ; 7.7 (d, 1H) ; 7.9 (s, 1H) ; 8.4 (m, 2H) ; 8.6 (bs, 1H)

Solvent : CDCl<sub>3</sub>

**B. Intermediate compounds**

Particularly preferred embodiments of the intermediate compounds of the present invention can be prepared according to the examples which follow. However, a person skilled in the art may easily modify the procedures described below as a function of the desired intermediate.

**Example 250**

**Intermediate 1 :**

1,2,3,4-Tetrahydro-3-benzyl-6-bromo-4-oxo-2-thiaquinazoline from 5-bromoanthranilic acid.

150 g (694 mmol) of 5-bromo-2-aminobenzoic acid suspended in 1.5 l of acetic acid are placed in a reactor fitted with a stirrer, a condenser and a dropping funnel.

The mixture is heated to reflux with stirring, and 92 ml (103 g; 694 mmol) of benzyl isothiocyanate are then added slowly and uniformly via the dropping funnel.

After the end of the addition, the mixture is refluxed for a further 6 hours with stirring; during this period, dissolution takes place gradually.

After cooling to room temperature, the solid which has precipitated is filtered off and washed with acetic acid.

The product obtained is dried under vacuum to 60°C to give 125.2 g of the TLC-pure expected compound (elution solvent : 99.2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 0.8 CH<sub>3</sub>OH ; R<sub>f</sub> = 0.9)

Yield = 52%

The <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra are compatible with the expected structure.

5

Example 251

**Intermediate 2 :**

3,4-Dihydro-3-benzyl-6-bromo-2-hydrazinoquinazolin-4-one.

10 125.2 g (360 mmol) of 1,2,3,4-tetrahydro-3-benzyl-6-bromo-4-oxo-2-thiaquinazoline (Intermediate 1) suspended in 3.5 l of ethanol are placed in a reactor fitted with a stirrer and a condenser.

167.6 g (3.348 mmol) of hydrazine hydrate are added with stirring.

15 The suspension obtained is refluxed for 18 hours, during which dissolution takes place gradually.

After cooling to room temperature, about half of the solvent is evaporated off under vacuum and the residual solution obtained is left to stand in a bath of ice for 1 hour.

20 After filtering off the precipitate, washing with cold ethanol and then drying under vacuum at 60°C, 89.7 g of the TLC-pure expected compound are obtained (elution solvent : 99 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 1 CH<sub>3</sub>OH ; R<sub>f</sub> = 0.1)

Yield = 72%

The <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra are compatible with the expected structure.

Example 252

25 **Intermediate 3 :**

4-Benzyl-7-chloro-1-mercapto-4H-[1,2,4]triazolo[4, 3-a]quinazolin-5-one

30 47.7 g (158 mmol) of 3,4-dihydro-3-benzyl-6-chloro-2-hydrazinoquinazolin-4-one (prepared in a similar manner to that of Intermediate 2) dissolved in 600 ml of pyridine are placed in a reactor fitted with a stirrer and a condenser.

25.3 g (158 mmol) of potassium xanthogenate are then added portionwise and the solution obtained is refluxed for 7 hours with stirring, during which a solid gradually precipitates out.

35 After leaving to stand at room temperature overnight, the precipitate is separated out by filtration and then redissolved in 1.5 litres of water.

The solution obtained is neutralized with acetic acid and the precipitate formed is then filtered off, washed with water to neutral pH and dried.

54.0 g of crude product are obtained, which product is used for the next step without further purification.

Yield  $\approx$  100%

5

Example 253

Intermediate 4 :

4-Benzyl-7-chloro-1-methylthio-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

10 A solution of 6.72 g of sodium hydroxide in 1200 ml of water is placed in a reactor fitted with a stirrer and dropping funnel, followed by addition of 57.0 g (166 mmol) of 4-benzyl-7-chloro-1-mercaptoptriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Intermediate 3).

15.74 ml (166 mmol) of dimethyl sulphate are added with stirring at room temperature, over a period of 30 minutes. Stirring is continued for 7 hours.

15 After leaving to stand at room temperature overnight, the precipitate is filtered off, washed with water and then dried under vacuum.

51.2 g of crude solid are obtained, which product is used for the next step without further purification.

Yield = 100%

20

Example 254

Intermediate 5 : 4-Benzyl-1,7-dichloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

51.0 g (143 mmol) of 4-benzyl-7-chloro-1-methylthiotriazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (Intermediate 4) in a mixture of 1.5 l of chloroform and 0.9 l of water are placed in a reactor fitted with a stirrer, a dip tube and a condenser.

The mixture is cooled to 0°C with stirring, and a stream of chlorine is then bubbled through for 2 hours, while keeping the temperature below 10°C.

Introduction of chlorine is then stopped, the mixture is allowed to return to room temperature and stirring is then continued for 2 hours.

30 The 2 phases are separated by settling and the chloroform phase is dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum.

50.9 g of crude solid residue are obtained. This product is suspended in 400 ml of ethanol and the heterogeneous mixture is stirred for 30 minutes. The insoluble material is filtered off, washed with ethanol and dried at 50°C under vacuum to give 46.5 g of the TLC-pure expected compound (elution solvent : 99 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 1 CH<sub>3</sub>OH ; R<sub>f</sub> = 0.50)

35

Yield = 94%

The proton and <sup>13</sup>C NMR spectra are compatible with the expected structure.

Example 255

**Intermediate 6:** 4-Benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

89.7 g (260 mmol) of 3,4-dihydro-3-benzyl-6-bromo-2-hydrazinoquinazolin-4-one  
5 (Intermediate 2) suspended in 2.9 l of dry chloroform are placed in a 6 litre reactor fitted with a stirrer.

The suspension is cooled to 0°C on an ice bath, with stirring, followed by addition of 216 ml (192.5 g ; 1299 mmol) of triethyl orthoformate, which results in a slight rise in temperature (to 6°C).

10 8.2 ml of concentrated sulphuric acid are added in a single portion, while keeping the temperature below 5°C. The mixture is then stirred for 15 min at a temperature below 5°C and the ice bath is then removed; stirring is continued for a further 4 hours, during which a solid gradually precipitates out.

1.5 l of water and 0.7 l of chloroform are added, with stirring until completely distributed  
15 between the 2 phases, and the aqueous phase is then neutralized to pH 7 with sodium bicarbonate.

The organic phase is separated out by settling, washed with saturated NaCl solution, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated under vacuum to give 91.3 g of the TLC-pure expected compound (elution solvent : 97 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 3 CH<sub>3</sub>OH / 0.3 NH<sub>4</sub>OH ; R<sub>f</sub> = 0.5).

20 Yield = 99%

m.p. (Tottoli) = 237°C

The <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra are compatible with the expected structure.

Example 256

25 **Intermediate 7:**

4-Benzyl-1,7-dibromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one.

35 g (98.5 mmol) of 4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one  
30 (Intermediate 6) suspended in 630 ml of chloroform and 11 ml of pyridine are placed in a 3 litre reactor equipped with a stirrer, a condenser and a dropping funnel.

16.4 ml (320 mmol) of bromine are then added at room temperature with stirring, over a period of 30 minutes.

After the end of the addition, stirring is continued at room temperature for 1 hour ;  
the reaction medium is then partitioned between 1 l of water and 1.5 l of chloroform and the  
35 heterogeneous mixture is stirred for 15 min.

The insoluble material is spin-filtered, washed with water to neutral pH and then triturated from ethanol.



Under drying under vacuum, at 50°C, a first fraction of 8.2 g of the TLC-pure expected compound is obtained (elution solvent : 99 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 1 CH<sub>3</sub>OH ; R<sub>f</sub> = 0.6).

After separation of the chloroform phase, washing with sodium bicarbonate solution and then with water, drying (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), evaporation of the solvent under vacuum and then  
5 trituration of the residue from ethanol, filtration and drying of the solid at 50°C, 33.1 g of a second fraction of the expected compound, which is equivalent to the preceding fraction by TLC, are obtained.

Total yield (for the 2 fractions) = 96%

The <sup>1</sup>H NMR spectrum is compatible with the expected structure.

10

#### Example 257

#### **Intermediate 8** : 1-Azepanyl-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolin-5-one

1.0 g (2.68 mmol) of 1-azepanyl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one is  
15 dissolved in 60 ml of tetrahydrofuran in a 150 ml round-bottomed flask equipped with a stirrer and a condenser.

2.0 g of ammonium formate are added, followed by 1.5 g of activated 10% palladium-on-charcoal.

The mixture is stirred and heated at the reflux point of the solvent for 5 hours.

20 After cooling, the suspension is filtered and the solvent is then evaporated off under vacuum to give 0.55 g of residual solid.

This product is chromatographed on a column of silica, eluting with a 97 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 3 CH<sub>3</sub>OH 3 mixture; the TLC-pure fractions are combined and concentrated under vacuum to give 0.42 g of solid residue.

25 Yield = 55%

m.p. (Tottoli) = 222 – 224°C







TLC (95CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 5CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.4

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.65-1.85 (m, 8H) ; 3.25 (m, 4H) ; 7.5 (t,1H) ; 7.9 (t, 1H) ; 8.15 (d, 1H) ; 8.3 (d,1H) ; 12.6 (m, 1H)

30 Solvent : DMSO

The compounds (I ; R = H) of Examples 258 to 262 (Table 8) are prepared according to the process of Example 257.

TABLE 8

Compound No.	X1	NR4R5	Yield (%)	m.p. (°C)
258	7-Br		96	>290
259	8-CH3		64	-
260	8- 		75	-
261	7-Br		89	>300
262	7-Br		90.5	>300

Example 263

5 **Intermediate 9** : 1-Azepanyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

10.0 g of 1-azepanyl-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one (24.5 mmol) and then 19.6 g (147 mmol) of dry aluminium chloride are suspended in 200 ml of anhydrous benzene.

10 The suspension is stirred and heated at 50°C in the absence of moisture.

After 1 hour 30 minutes, the reaction mixture is allowed to cool, ice is added and this mixture is then stirred vigorously for 30 minutes.

The precipitate obtained is spin-filtered, washed with water to neutrality and dried at 50°C to give 7.5 g of TLC-pure solid.

15 Yield = 96%








m.p. (Tottoli) : >300°C

TLC (95 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 5 CH<sub>3</sub>OH) : R<sub>f</sub> = 0.35

<sup>1</sup>H NMR δ (ppm) : 1.65-1.9 (m, 8H) ; 3.3 (m, 4H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.05 (s, 1H) ; 8.3 (d, 1H) ; 12.8 (m, 1H)

20

TABLE 9

Compound No.	X1	NR4R5	m.p. (°C)
264	H		283
265	7-CH3		298
266	7-CH3		>300
267	7-CH3		-
268	7-OH		295
269	7-CN		>300
270	7-CN		-

Example 271

5 **Intermediate 10:** 1-Amino-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

5.0g (14.5 mmol) of 3,4-dihydro-3-benzyl-6-bromo-2-hydrazinoquinazolin-4-one (prepared according to Example XX) suspended in 150 ml of dry methanol are placed in a 500 ml reactor fitted with a stirring system, a condenser equipped with a potassium hydroxide guard tube, a dip thermometer and a nitrogen inlet. 1.62g (15.3 mmol) of cyanogen bromide are added and the heterogeneous mixture is stirred for 1 hour at room temperature and then refluxed for 5 hours. After cooling, saturated aqueous sodium bicarbonate solution is added dropwise, with vigorous stirring, to pH 8. The insoluble solid is filtered off, washed several times with water and dried under vacuum to give 4.9 g of crude product.

This product is triturated from 100 ml of methanol and the insoluble fraction is separated out by filtration, washed with methanol and dried under vacuum. 4.6g of TLC-pure product are obtained. The <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra are compatible with the expected structure.

20 Yield = 86.5%

m.p. (Tottoli) = 287°C

TLC (95 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 5 CH<sub>3</sub>OH 5) : R<sub>f</sub> = 0.5

5 **Evaluation of the *in vitro* activity of the preferred compounds of the invention**

**Inhibition of phosphodiesterase**

10 The capacity of the compounds of formula (I) of the invention to inhibit cyclic nucleotide phosphodiesterases is evaluated by measuring their IC<sub>50</sub> (concentration required to inhibit 50% of the enzymatic activity).

The type 4 phosphodiesterases are obtained from a cytosolic preparation extracted from a cell line U937 of human origin according to the method adapted from T.J. Torphy et al., 1992, J.Pharm.Exp. Ther. 263 : 1195-1205.

15 The other types of phosphodiesterase are obtained from partial purification by FPLC on a Mono Q column (anion exchange column ) according to a method adapted from **Lavan B. E., Lakey T., Houslay M. D.** Biochemical Pharmacology, 1989, 38(22), 4123-4136., and **Silver P.J** et al., 1988, Eur.J. Pharmacol. 150 : 85-94, either from cell lines of human origin for PDE1 (TPH1 monocyte line) and PDE5 (MCF7 line obtained from an  
20 adenocarcinoma), or from dog aorta for PDE3, or, for human PDE3A, from cloning genes in SF21 insect cells into baculoviruses, according to the method adapted from Luckow, V. A. et al., 1991 in Recombinant DNA Technology&Applications., eds. Prokop, Bajpai, R.K.&Ho,C.S., pp 97-152.

25 The measurement of the enzymatic activity of the various types of PDE, and in particular the PDEs 4, is carried out according to a method adapted from W.J. Thompson et al. 1979, Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 10 : 69-92, ed. G. Brooker et al. Raven Press, NY.

For the determination of the IC<sub>50</sub>, the enzymatic activity is measured in the presence of the inhibitor over a range of concentrations from 0.1 µM to 100 µM.

30 The table which follows illustrates the inhibitory activity of PDE4 on an enzyme preparation obtained from the U937 line.

Compound No.	IC <sub>50</sub> (µM)	Compound No.	IC <sub>50</sub> (µM)	Compound No.	IC <sub>50</sub> (µM)
1	0.054	59	0.090	190	0.19
3	0.079	60	0.050	218	0.048
11	0.080	61	0.011	223	0.012

13	0.060	62	0.053	224	0.075
----	-------	----	-------	-----	-------

Compound No.	IC <sub>50</sub> (μM)	Compound No.	IC <sub>50</sub> (μM)	Compound No.	IC <sub>50</sub> (μM)
20	0.04	75	0.078	227	0.028
22	0.41	76	0.070	229	0.080
32	0.053	78	0.038	230	0.002
34	0.056	79	0.14	231	0.00027
35	0.020	80	0.073	233	0.18
37	0.015	81	0.016	234	2.69
40	0.014	83	0.012	239	0.005
41	0.018	85	0.041	240	0.013
42	0.024	89	0.027	242	0.011
43	0.030	92	0.030	243	0.028
44	0.090	94	0.029	246	0.041
46	0.090	96	0.058		
47	0.050	98	0.029		
48	0.025	102	0.060		
49	0.080	103	0.039		
50	0.035	104	0.077		
51	0.027	164	0.090		
52	0.030	186	0.090		
57	0.014	189	0.078		

Examination of the results in the above table shows that the preferred products of the invention tested in the trial inhibit the enzyme PDE4 *in vitro* effectively.

5

#### Inhibition of the production of TNFα by human leukocytes stimulated by lipopolysaccharide

10

The aim of this test is to evaluate the capacity of the compounds of the invention to inhibit the production of TNFα (tumor necrosis factor-α) by human leukocytes in the presence of a high concentration of human serum (75%). The reason for this is that it is found that many compounds having the capacity to inhibit phosphodiesterase 4 in enzymatic or cell tests no longer have this capacity when the test is carried out in human blood. The test described here is based on the use of human leukocytes cultured in 75% human serum. It has previously

been documented that these conditions mimic the situation observed when the assay of  $\text{TNF}\alpha$  is carried out in human blood.

The test compounds are dissolved at 20 mM (occasionally 6 mM) in DMSO. 100  $\mu\text{l}$  of DMSO are distributed in 7 wells of a 96-well microplate (wells B to H). 150  $\mu\text{l}$  of the solution of compounds are placed in the wells of line A. 50  $\mu\text{l}$  are then sequentially transferred 7 times. 20  $\mu\text{l}$  of these serial dilutions of compounds are sequentially transferred twice into wells containing 180  $\mu\text{l}$  of RPMI 1640 (Gibco). 50  $\mu\text{l}$  of these dilutions are then transferred into wells into which the cells will be added.

Each test comprises a series of eight wells without LPS (100% inhibition), eight wells with LPS (0% inhibition) and a series of dilutions of Rolipram in order to be able to compare the tests with each other and thus evaluate their variability.

An ampule of leukocytes is thawed on a water bath ( $37^\circ\text{C}$ ), its contents are transferred into a 15 ml tube containing 10 ml of RPMI supplemented with 5% human serum (RPMI-5% HS). The cells are sedimented ( $800 \times g$ , 6 minutes,  $4^\circ\text{C}$ ), taken up in 10 ml of the same medium and counted by dilution in a solution of Trypan blue. After centrifugation ( $800 \times g$ , 6 minutes,  $4^\circ\text{C}$ ), the cells are taken up at a proportion of  $2 \times 10^6/\text{ml}$  in human serum.

100  $\mu\text{l}$  of cells are added to 50  $\mu\text{l}$  of the various dilutions of compounds. The plates are then incubated for 30 minutes at  $37^\circ\text{C}$ , after which 50  $\mu\text{l}$  of a 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  solution of LPS prepared in human serum are added. The plates are incubated overnight at  $37^\circ\text{C}$ .

After incubation for 15-18 hours, 90  $\mu\text{l}$  of culture supernatant are removed and transferred into round-bottomed microplate wells. The presence of  $\text{TNF}\alpha$  is then evaluated by ELISA (Pharmingen), using 50  $\mu\text{l}$  of supernatant. The protocol described by the manufacturer is applied rigorously.

The results obtained for some of the preferred compounds of the present invention are illustrated in the table which follows.

Compound	Inhibition (human leukocytes) IC <sub>50</sub> $\mu$ M
3	3.4
104	8.1
94	6.3
101	8.6
85	6.8
98	-
79	5.2
91	-
93	4.3
103	10.7
46	-
35	-

**Evaluation of the *in vivo* activity of the compounds of the invention**

5

***in vivo* TNF $\alpha$  model in Wistar rats**

10 TNF $\alpha$  is a cytokine which plays a central role in the mechanisms of inflammation. Its production can be induced by an injection of lipopolysaccharide (LPS). It has been shown that the increase in intracellular cAMP, produced in particular by PDE4 inhibitors, decreases the production of TNF $\alpha$  in *in vitro* and *in vivo* models. Thus, what is involved here is to quantify *in vivo* the anti-inflammatory potential of the compounds of the invention, administered orally (p.o.), by measuring the inhibition of the production of

15 TNF $\alpha$  in the plasma of rats, these rats having received an intraperitoneal (i.p.) injection of lipopolysaccharide (LPS). For the treatment with the compounds of the invention or the vehicle, the latter are administered orally to male Wistar rats, 30 min before the injection of LPS. The rats are sacrificed 90 min after the stimulation with LPS, the blood is collected over EDTA and the concentration of TNF $\alpha$  is measured in each sample of plasma. The

20 results obtained for some of the compounds of the present invention are given in the table below.

Compound	% inhibition at 10 mg/kg
3	- 98 %
104	- 94 %
94	- 87 %
101	- 80 %
85	- 77 %
98	- 75 %
79	- 72 %
91	- 70 %
93	- 67 %
103	- 64 %
46	- 58 %
35	- 51 %

## 5 References

Chen, Y. L., Le Vraux, V., Giroud, J. P. and Chauvelot-Moachon L. (1994). Anti-tumor necrosis factor properties of non-peptide drugs in acute-phase responses. Eur. J. Pharmacol., 271 (2-3), 319-27.

Prabhakar, U., Lipshutz, D., O'Leary Barthus, J., Slivjak, J., Smith III E. F., Lee, J. C. and Esser K. M. (1994). Characterization of cAMP-dependent inhibition of LPS-induced TNFa production by rolipram, a specific phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitor. Int. J. Immunopharmacol., 16 (10), 805-816.

## 15 **Model of eosinophilia in rats**

The studies carried out using this experimental model are designed to evaluate the inhibitory action of the compounds of the invention on the afflux in inflammatory cells and in particular of eosinophils in the lumen of the tracheobronchal tree of rats. Eosinophils play a major role in the physiopathology of asthma in man by releasing into the pulmonary parenchyma pro-inflammatory mediators such as leukotrienes, specific proteins and



enzymes (ECP, EPO, MBP) and cytokines. The massive recruitment of this cell type in the aerial pathways of asthmatics leads to a gradual degradation of the pulmonary tissue, explaining the bronchial hyperreactivity, the chronic aspect of the condition and the exacerbations in the absence of treatment. This model uses Brown Norway rats, which have the particular feature of producing, like atopic patients, levels of immunoglobulin E (IgE) in response to sensitization with an antigen. The protocol used involves two sensitizations with ovalbumin with an interval of fourteen days, followed by a challenge seven days later with an ovalbumin aerosol. 48 hours after the antigenic challenge, the animals undergo bronchoalveolar lavage under anaesthesia in order to collect the infiltrate of inflammatory cells in the lungs. These cells are then counted and differentiated according to the morphological criteria. The products of the invention are administered orally, 1 hour before the antigenic challenge. Most of the preferred compounds of the present invention tested in this model also demonstrated excellent activity.

#### References

Corrigan et al. (1992) Immunology today 13 : 501-507  
Elwood et al. (1995) Inflamm Res 44 : 83-86

#### Model of neutrophilia in mice

The studies carried out using this experimental protocol are designed to evaluate the modulatory action of the compounds of the invention on the afflux of pro-inflammatory cells (early phase) in the lumen of the tracheobronchial tree of mice. This cell afflux follows a stimulation mimicking a bacterial infection (bacterial lipopolysaccharide or LPS). This inflammatory early stage is the result of a combination of events, the main ones being the synthesis and release of stimulatory factors (TNF $\alpha$ i) and chemotactic factors (IL-8ii), the increase in vascular permeability in the tracheobronchial microcirculation and the infiltration of polymorphonuclear neutrophils concomitant with the exudation of the plasma proteins into the pulmonary tissues.

This pathological process is found in chronic obstructive pulmonary disease, in which the neutrophils, in concert with the macrophages, play a key role in establishing the amplification of the recruitment of the neutrophils themselves, but also in the destructuring of the pulmonary tissues (decline in the pulmonary functions), the hypersecretion of tracheobronchial mucus (engorgement of the aerial pathways), the tissue inflammation (release of inflammatory mediators and free radicals) and the increase in the basal tonus of the pulmonary smooth muscle fibres (chronic difficulty in breathing). Some of the compounds of the examples showed activity in this model.

References

i SUTER P.M., SUTER S., GIRARDIN E., ROUX-LOMBARD P., GRAU G.E. and  
DAYER J.-M. 1992. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its  
inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase, in patients with adult respiratory distress  
syndrome after trauma, shock or sepsis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145: 1016-1022.

5

ii MARTIN T.R. and GOODMAN R.B. 1999. The role of chemokines in the pathology of  
the acute respiratory distress syndrome. Chapter 6 in *Chemokines in condition: Biology  
and clinical research* edited by: C.A. Hébert, Humana Press Inc., Totowa, NJ.

10

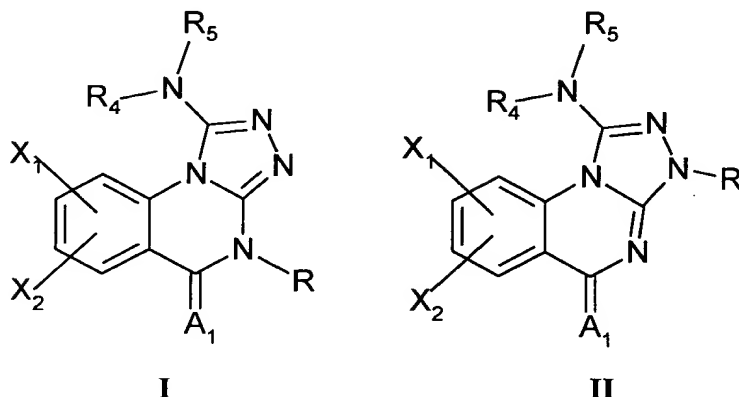
iii REPINE J.E. and BEEHLER C.J. 1991. Neutrophils and the adult respiratory distress  
syndrome: two interlocking perspectives. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 251-252.

## **References**

- Barad, M. et al., PNAS, 1998, Vol. 95(25), p. 15020-15025
- Belayev, L. et al., Brain Res., 1998 March 23, Vol. 787(2), p. 277-285
- 5 Block, F. et al., Neuroreport, 1997 December 1, Vol. 8(17), p. 3829-3832
- Egawa, T. et al., J. Pharmacol., 1997 November, Vol. 75(3), p. 275-281
- Goncalves de Moraes, V.-L. et al., Br. J. Pharmacol., 1998 February, Vol. 123(4), p. 631-636
- Hasko, G. et al., Eur. J. Immunol., 1998 February, Vol. 28(2), p. 468-472
- 10 Herzer, W.-A. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 1998, Vol. 32(5), p. 769-776
- Itoh, A. et al., Methods and Findings in Exp. and Clin. Pharm., 1998, Vol. 20(7), p. 619-625
- Kim, O. H., Lerner A., Blood, 1998 October 1, Vol. 92(7), p. 2484-2494
- Lelkas, Z. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 1998 August, Vol. 60(4), p. 835-839
- 15 Liang, L. et al., Diabetes, 1998 April, Vol. 47(4), p. 570-575
- Merz, K.-H. et al., J. Med. Chem., 1998 November 19, Vol. 41(24), p. 4733-4743
- Miotto, J.-M. et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1998 March, Vol. 18(3), p. 411-420

## Claims

1. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones of formula I or II:

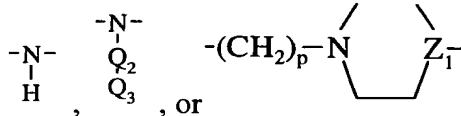


5

I and II being positional isomers of the group R on nitrogens 3 or 4, in which:

- A<sub>1</sub> is O or S;
- X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub>, which may be identical or different, represent:
  - hydrogen, hydroxyl, halogen, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxyl,
  - lower alkyl, lower alkoxy or -S(O)<sub>m</sub>R<sub>8</sub> in which m is 0, 1 or 2 and R<sub>8</sub> is a lower alkyl, which are optionally substituted with one or more halogen atoms,
  - -CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub> in which:

-Q<sub>1</sub>- is: a single valency bond, -O-,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>



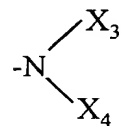
, in which  $p$  is an integer which can range

from 0 to 3, and  $Z_1$  is CH, N, O or S,

-Q<sub>2</sub>- is:

- a)  $-(CH_2)_q-$ , q being equal to 0, 1, 2, 3, or 4, or  
b)  $-(CH_2-CH_2-O)_r-$ , r being equal to 2, 3 or 4, and

-Q<sub>3</sub> is: -H, -OH, lower alkoxy, -O-CO- X<sub>3</sub> -NHX<sub>3</sub> or



in which X<sub>3</sub> and X<sub>4</sub>, which may be identical or different, represent a lower alkyl group, it being possible for X<sub>3</sub> and X<sub>4</sub> to be linked to form a ring, comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N,

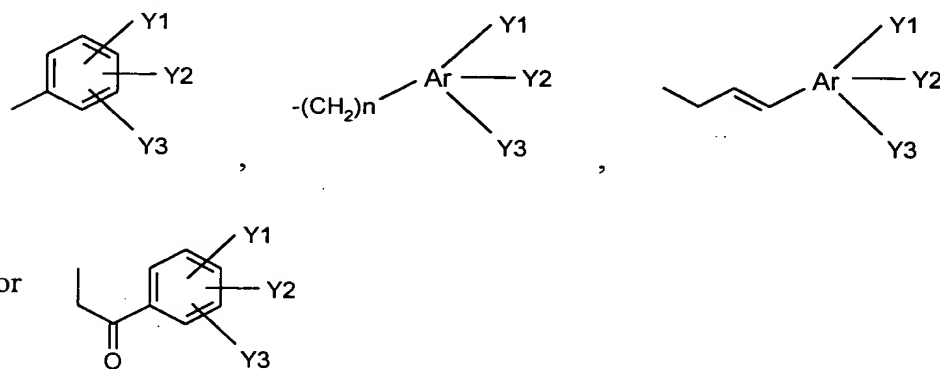
20

-  $\text{-NH-R}_1$  in which  $\text{R}_1$  represents a lower alkyl group, optionally substituted with one or more groups chosen from halogen, hydroxyl, cyano, lower alkoxy and  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , or

-  $\text{-NR}_2\text{R}_3$  in which  $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$ , which may be identical or different, represent a lower alkyl, optionally substituted with one or more hydroxyl, halogen, cyano, lower alkoxy or  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$  groups, it being possible for  $\text{R}_2$  and  $\text{R}_3$  to be linked to form a ring, comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy and  $\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ ;

- R represents:

- lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, arylalkynyl, 2-, 3- or 4-pyridylalkyl optionally substituted with a lower alkyl, lower alkoxy,



hydroxyl, halogen or amino group,

in which:

- n is an integer from 1 to 5,
- Ar is an aromatic ring comprising 5 or 6 atoms including from 0 to 3 hereto atoms chosen from O, S and N,
- Y1, Y2 and Y3, which may be identical or different, represent:
  - hydrogen, hydroxyl, mercapto, amino, nitro, halogen,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_2\text{R}_3$ ,  $\text{-(CH}_2\text{)}_s\text{-CN}$ , or  $\text{-(CH}_2\text{)}_s\text{-CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$  in which s is an integer from 0 to 6;
  - lower alkyl, lower alkoxy or  $\text{-S(O)}_m\text{R}_8$  in which case m is 0, 1 or 2 and  $\text{R}_8$  is a lower alkyl, it being possible for each to be optionally substituted with one or more halogen atoms; and

-  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$ , represent:

- lower alkyl when R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are identical, aralkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-alkyl, when R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are different,
- lower alkyl, it being possible for R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally substituted with a lower alkyl, a hydroxyl or a lower alkoxy or bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl and CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, it also being possible for two of the atoms in the ring thus formed to form part of another ring chosen from phenyl and heteroaryl comprising from 4 to 8 atoms including 1 to 4 hetero atoms;

optionally the racemic forms thereof and the isomers thereof, as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

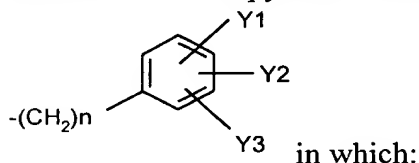
2. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to Claim 1, in which:

A<sub>1</sub> represents an oxygen atom;

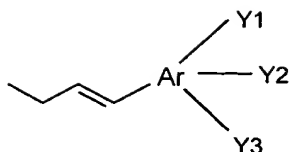
X<sub>1</sub> represents a hydrogen atom and X<sub>2</sub> is a halogen, amino, lower alkyl, hydroxyl or -NHR<sub>1</sub> group, R<sub>1</sub> being as defined above,

R represents:

- a lower alkyl, lower alkenyl, arylalkynyl, 2-, 3- or 4-pyridylalkyl group optionally substituted on the pyridine nucleus with a lower alkyl, a halogen or a hydroxyl;



- n is an integer from 1 to 3,
- Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub> each represent a hydrogen atom or a lower alkoxy group, more particularly methoxy,
- Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub> each represent a hydrogen atom and Y<sub>3</sub> represents a lower alkoxy group, an amino group, NHR<sub>1</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, nitro, hydroxyl, a group -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, a group (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CN in which s, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, and Q<sub>3</sub> are as defined above, or a lower alkyl group optionally substituted with one or more halogen atoms, the position which is particularly preferred for the substituent Y<sub>3</sub> being position 4, or
- Y<sub>1</sub> represents a hydrogen atom and Y<sub>2</sub> and Y<sub>3</sub>, which may be identical or different, represent a hydroxyl, halogen or lower alkoxy group, or



in which:

- Ar is as defined above;
- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom, or
- 5        - Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 is lower alkoxy or halogen;

R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> represent:

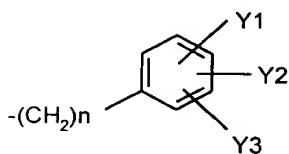
- lower alkyl when R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are identical, aralkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl when R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are different,
- 10    lower alkyl, it being possible for R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally substituted with a lower alkyl, a hydroxyl or a lower alkoxy or bridged with lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl and CO-Q<sub>1</sub>-Q<sub>2</sub>-Q<sub>3</sub>, it being
- 15    possible for two of the atoms of the ring thus formed also to form part of another ring chosen from phenyl and heteroaryl comprising from 4 to 8 atoms including 1 to 4 hetero atoms.

3. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to Claim 1 or 2, in
- 20    which:

X<sub>1</sub> represents a hydrogen atom,

X<sub>2</sub> represents a halogen, amino, lower alkyl, hydroxyl or -NHR<sub>1</sub> group;

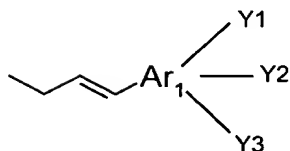
- 25    R represents:



in which:

- 30        - n is an integer from 1 to 3,
- Y1, Y2 and Y3 each represent a hydrogen atom or a lower alkoxy group, more particularly methoxy and in particular 3, 4, 5-trimethoxy,

- Y1 and Y2 each represent a hydrogen atom and Y3 represents a lower alkoxy, amino,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_2\text{R}_3$ , nitro, or hydroxyl group, a lower alkyl group optionally substituted with one or more halogen atoms, a group  $-(\text{CH}_2)_s\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$  in which s is 0 or 1,  $\text{Q}_1$  is O, -NH- or a valency bond,  $\text{Q}_2$  is  $-(\text{CH}_2)_q-$ , q being equal to 0, 1, 2, 3 or 4 and  $\text{Q}_3$  is H, OH or  $-\text{NX}_3\text{X}_4$  in which  $\text{X}_3$  and  $\text{X}_4$  are as defined above, a group  $(\text{CH}_2)_s\text{-CN}$  in which s is 0 or 1, the position particularly preferred for the substituent Y3 being position 4, or
- Y1 represents a hydrogen atom and Y2 and Y3, which may be identical or different, represent a hydroxyl, halogen or lower alkoxy group; or



in which:

- $\text{Ar}_1$  is an aromatic ring comprising 6 atoms which can include a nitrogen atom in position 2, 3 or 4 and preferably in position 3;
- $\text{Y}_1$ ,  $\text{Y}_2$  and  $\text{Y}_3$  each represent a hydrogen atom, or
- $\text{Y}_1$  and  $\text{Y}_2$  each represent a hydrogen atom and  $\text{Y}_3$  is a lower alkoxy group or a halogen group when  $\text{Ar}_1$  does not comprise a nitrogen atom; and

$\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$ , represent:

- lower alkyl, when  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  are identical, aralkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl when  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  are different,
- lower alkyl, it being possible for  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally substituted with a lower alkyl, a hydroxyl or a lower alkoxy or bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl and  $\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , it being possible for two of the atoms of the ring thus formed also to form part of another ring chosen from phenyl and heteroaryl comprising from 4 to 8 atoms including 1 to 4 hetero atoms.

4. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to any one of Claims 1 to 3, in which:

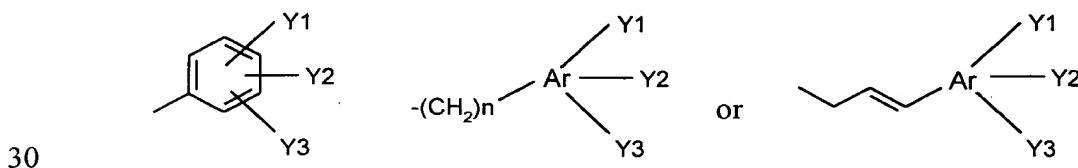
- the halogen group is chosen from F, Cl, Br and I,



- the lower alkyl group is a linear or branched group containing from 1 to 6 carbon atoms,
- the lower alkoxy group is a linear or branched group containing from 1 to 5 carbon atoms,
- 5    - the lower alkylthio group is a linear or branched group containing from 1 to 5 carbon atoms,
- the lower alkenyl group contains from 3 to 6 carbon atoms,
- the lower alkynyl group contains from 3 to 6 carbon atoms,
- the 2-, 3- or 4-pyridylalkyl group comprises an alkyl containing 1 to 5 carbon atoms,
- 10    - the aryl group contains from 5 to 8 carbon atoms,
- the aralkyl group comprises an alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms,
- the cycloalkyl group contains from 3 to 8 carbon atoms,
- the cycloalkylalkyl group comprises an alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms,
- 15    - the lower alkyl, lower alkoxy or lower alkylthio groups substituted with one or more halogen atoms are chosen from the groups  $-(CH_2)_p-CF_3$ ,  $-O-(CH_2)_p-CF_3$  and  $-S-(CH_2)_p-CF_3$ , in which p is an integer from 0 to 3.

20    5. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to Claim 1, in which:

- $A_1$  is O or S;
- $X_1$  and  $X_2$ , which may be identical or different, represent:
  - hydrogen, hydroxyl, halogen, amino, nitro, mercapto, cyano, carboxyl,
  - 25    - lower alkyl, lower alkoxy or  $-S(O)_mR_8$  in which m is 0, 1 or 2 and  $R_8$  is a lower alkyl, which are optionally substituted with one or more halogen atoms;
- R represents:



in which:

- n is an integer from 1 to 5,
  - Ar is an aromatic ring comprising 5 or 6 atoms including from 0 to 3 hetero atoms chosen from O, S and N
- 35

- Y1, Y2 and Y3, which may be identical or different, represent:

- hydrogen, hydroxyl, mercapto, amino,  $\text{NHR}_1$ ,  $\text{NR}_2\text{R}_3$ , nitro, halogen,  $-(\text{CH}_2)_s\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ , or  $-(\text{CH}_2)_s\text{-CN}$  in which s is an integer from 0 to 6;
- lower alkyl, lower alkoxy or  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_8$  in which m is 0, 1 or 2 and  $\text{R}_8$  is a lower alkyl, it being possible for each to be optionally substituted with one or more halogen atoms;

-  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$ , which may be identical or different, represent:

lower alkyl, it being possible for  $\text{R}_4$  and  $\text{R}_5$  to be linked to form a saturated ring or a ring including one or more double bonds comprising one or more hetero atoms chosen from O, S and N and optionally bridged with a lower alkyl, gem-dialkylated or substituted with one or more groups chosen from hydroxyl, keto, lower alkyl, lower alkoxy, phenylalkyl and  $\text{CO-Q}_1\text{-Q}_2\text{-Q}_3$ .

6. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to Claim 5, chosen from the group comprising:

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyrid-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)benzonitrile

Dimethylamino-methyl-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to Claim 1, 2, 3 or 4, chosen from the group comprising:

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-allyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-bromobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-cyanobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-methoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dichlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(2-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylpropyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-chloro-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 5-[(1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)acetyl]-2-methoxybenzoic acid methyl ester
- 7-Chloro-4-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chlorophenylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-chlorophenyl)allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-[3-(4-methoxyphenyl)allyl]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(4-methylbenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 3-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile
- Methyl 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoate
- 7-Bromo-4-(4-nitrobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 7-Bromo-4-(4-methoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Phenyl 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)acetate

7-Bromo-4-(4-hydroxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetic acid

1-(Pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chlorophenyl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxyphenyl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-((E)-3-pyrid-4-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-cyclopentylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-butyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-hydroxyethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-diethylaminoethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-prop-2-ynyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-phenoxyethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(2-phenylsulphenylethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl (7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)-phenylacetate

4-(7-Bromo-5-oxo-1-piperid-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-piperid-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Piperid-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl 4-(7-bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoate

[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetic acid

[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(pyrid-3-ylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-prop-2-ynyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylprop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl 4-(7-bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl)-phenylacetate

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-pyrid-3-ylmethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl 4-(7-methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoate

[4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetic acid

7-Methyl-4-pyrid-3-ylmethyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Methyl-5-oxo-1-thiomorpholin-4-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid

7-Methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

[4-(Dimethylaminomethyl-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]-acetic acid

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-8-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

(4-Cyanobenzyl)dimethylaminooxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile

7-Hydroxy-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

3-Allyl-1-azepan-1-yl-7-chloro-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-benzyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(4-methylbenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-bromobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-cyanobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(4-methoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dichlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-pyridylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(2-phenylethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-(3-phenylpropyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-Azepan-1-yl-7-chloro-3-(2-oxo-2-phenylethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- 1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-3-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one
- Methyl 5-[(1-(azepan-1-yl)-7-chloro-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)-acetyl]-2-methoxybenzoate
- 1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-chlorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile

1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-3-(3,4-dimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydroazepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)phenyl]acetic acid

1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-3-(pyrid-3-ylmethyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-3-((E)-3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-((E)-3-phenylallyl)-1-piperid-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-(4-chlorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-(4-fluorobenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)-benzonitrile

Methyl 4-(7-bromo-5-oxo-1-(pyrrolidin-1-yl)-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)benzoate

7-Bromo-3-(4-methoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Phenyl 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)acetate

7-Bromo-1-dimethylamino-3-(4-hydroxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

3-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-(3,5-dimethoxybenzyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-pyrrolidin-1-yl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinazolin-5-one

7-Bromo-3-(n-butyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl (7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)-phenylacetate

7-Bromo-1-dimethylamino-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl 4-(7-bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-yl)-phenylacetate

1-(Azepan-1-yl)-7-methyl-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Methyl-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-3,8-dimethyl-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-8-methyl-3-((E)-3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Hydroxy-3-(3-phenylallyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1,8-Bis(azepan-1-yl)-3-(3-phenylallyl)-3H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-4-benzyl-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(butylmethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-1-dibutylamino-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(piperid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-chloro-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-chloro-1-(piperid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-8-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-4-benzyl-8-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(piperid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-dimethylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-morpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(4-phenylpiperazin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-7-bromo-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(3,6-dihydro-2H-pyrid-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydropyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-methylamino-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-1-dimethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-benzyl-8-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methoxy-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methoxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile

1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-4-benzyl-7-chloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-6-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-ethyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(morpholin-4-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azocan-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-1-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-1-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(4-Benzylpiperid-1-yl)-7-chloro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Chloro-4-methyl-1-(1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-fluoro-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-iodo-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-methoxy-4-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(ethylmethylamino)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-1-diethylamino-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-pyrrol-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(4-Aminobenzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Hydroxy-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)-acetamide

N-[5-Oxo-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl]acetamide

7-Amino-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-benzyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Amino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Amino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(Aminodimethylamino-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile

7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzonitrile

4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

N-(4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-7-yl)-methanesulphonamide

4-Benzyl-7-dimethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one



4-Benzyl-1-dimethylamino-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carbonitrile

4-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-7-carboxylic acid

Methyl [4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)phenyl]acetate

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methylacetamide

2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethylacetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxyacetamide

4-(1-Dimethylamino-7-methyl-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-thioxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

4-Benzyl-7-(N,N-dimethylsulphonylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

8. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to any one of Claims 1 to 4, chosen from the group comprising:

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(4-fluorobenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-4-(4-chlorophenylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methylbenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-fluorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

Methyl 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)benzoate

7-Bromo-4-(4-nitrobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Phenyl 4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)acetate

7-Bromo-4-(4-hydroxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[(E)-3-(4-chlorophenyl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-[3-(4-methoxyphenyl)allyl]-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-((E)-3-pyrid-4-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-piperid-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Piperid-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-methylbenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(4-hydroxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl 4-(bromo-dimethylamino-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoate

[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetonitrile

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylprop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Methyl-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetic acid

7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(Dimethylaminomethyloxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)phenyl]acetic acid

1-Dimethylamino-7-methyl-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

[4-(7-Bromo-5-oxo-1-perhydroazepin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-3-ylmethyl)phenyl]acetic acid

4-Benzyl-7-bromo-1-(pyrrolidin-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-bromo-1-(2,5-dihydropyrrol-1-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-iodo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-4-benzyl-7-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(4-Aminobenzyl)-7-bromo-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-1-azepan-1-yl-4-benzyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-1-dimethylamino-4-((E)-3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

4-Benzyl-8-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-ethylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-isopropylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

Methyl [4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)phenyl]acetate

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methylacetamide

2-[4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]acetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethylacetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-hydroxyacetamide

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

9. Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones and/or -5-thiones according to any one of Claims 1 to 4, chosen from the group comprising:

Bromo-dimethylamino-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-chloro-4-(3-pyridylmethyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(1-Azepan-1-yl-7-bromo-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Azepan-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-bromo-4-(3-pyrid-4-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-methylbenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(4-chlorobenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Pyrrolidin-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-(Piperid-1-yl)-7-bromo-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Bromo-1-dimethylamino-5-oxo-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzonitrile

Methyl 4-(Bromodimethylamino-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-benzoate

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Bromo-1-dimethylamino-4-(3-phenylprop-2-ynyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

1-Azepan-1-yl-7-methyl-4-(3-phenylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Methyl-4-(3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-phenylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

7-Amino-4-((E)-3-pyrid-3-ylallyl)-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-Benzyl-7-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one

4-(7-Methylamino-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)benzonitrile

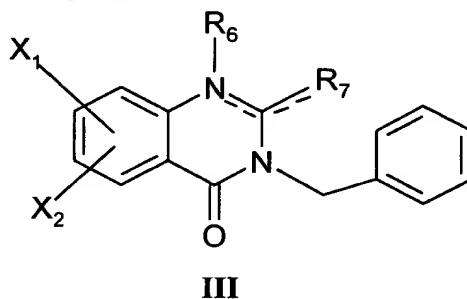
Methyl [4-(7-bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-yl-methyl)phenyl]acetate

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N-methylacetamide

2-[4-(7-Bromo-5-oxo-1-pyrrolidin-1-yl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-4-ylmethyl)-phenyl]-N,N-dimethylacetamide

1-Dimethylamino-7-methyl-4-(3-pyrid-3-ylallyl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-5-thione

10. Intermediate compounds of general formula III:



in which:

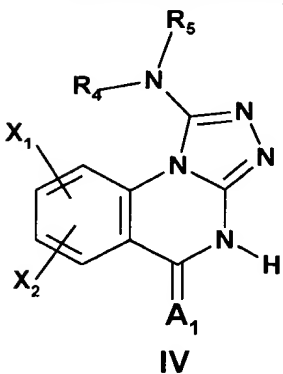
5

- $X_1$ ,  $X_2$  and  $A_1$  are as defined in Claim 1;
- the dashed lines represent optional double bonds;
- $R_6$  is hydrogen; and
- $R_7$  is S or hydrazino;

10

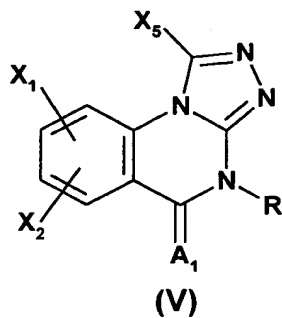
it being possible for  $R_7$  to be linked to the nitrogen at  $R_6$  to form a ring, particularly a triazole, optionally substituted with a lower thioalkyl, mercapto or halogen group.

11. Intermediate compounds of general formula IV:



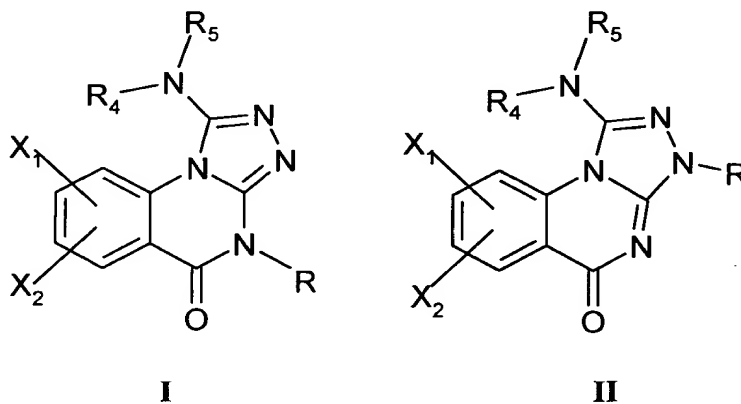
in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in Claim 1.

12. Intermediate compounds of general formula V:



in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $A_1$  and  $R$  are as defined in Claim 1 and  $X_5$  is a halogen, particularly F, Br or Cl,  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  or  $-SO_2X_7$  group in which  $X_7$  is a lower alkyl or aryl group.

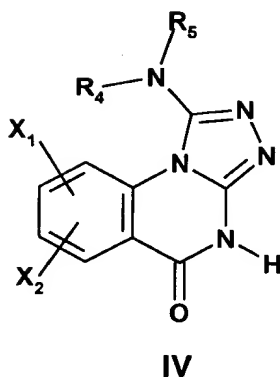
10 13. Process for manufacturing the compounds of general formulae I and II:



in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in Claim 1,

15 the said process being characterized in that it comprises the reaction of a compound of general formula IV:



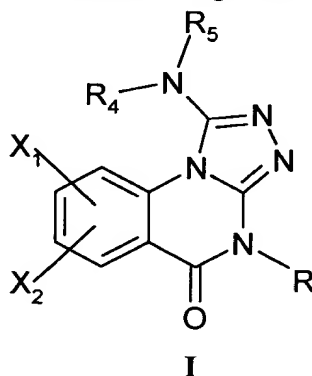


in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in Claim 1,  
with a compound of general formula

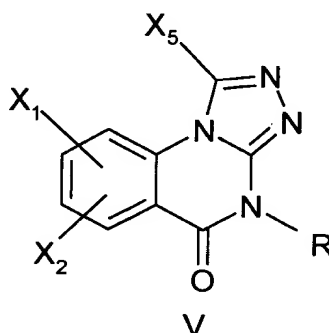


in which  $R$  is as defined above and  $X'$  is a halogen, particularly  $F$ ,  $Br$  or  $Cl$ ,  $-OCOX_7$  or  $-OSO_2X_7$  group in which  $X_7$  is a lower alkyl or aryl group;  
to give a mixture of the compounds of general formulae I and II, which are then optionally separated.

14. Process for manufacturing the compounds of general formula I:



in which  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R$ ,  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in Claim 1,  
the said process being characterized in that it comprises the reaction of a compound of  
general formula V:

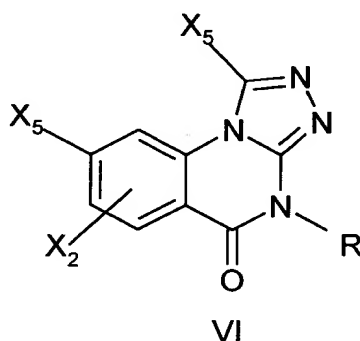


in which  $X_1$ ,  $X_2$  and  $R$  are as defined in Claim 1 and  $X_5$  is a halogen, particularly F, Br or Cl,  $-OCOX_7$ ,  $-OSO_2X_7$  or  $-SO_2X_7$  group in which  $X_7$  is a lower alkyl or aryl group; with a compound of general formula:



- 5 in which  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in Claim 1,  
to give a compound of general formula I.

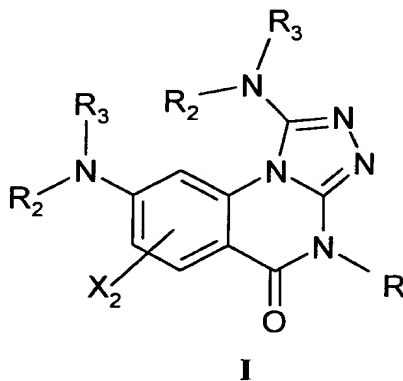
15. Process according to Claim 14, characterized in that when  $X_1$  is  $-NR_2R_3$  and  $-NR_2R_3$  and  $-NR_4R_5$  are identical, the compounds of formula I are obtained by reacting a  
10 compound of general formula VI:



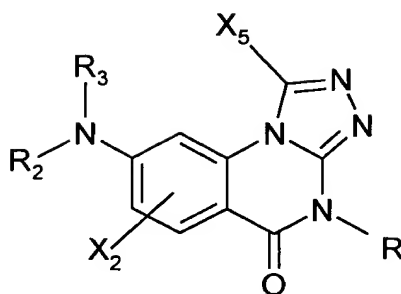
in which  $X_2$ ,  $X_5$  and  $R$  are as defined in Claim 20,  
with a compound of general formula:



- 15 in which  $R_2$  and  $R_3$  are as defined in Claim 20,  
to give a compound of general formula (I):



16. Process according to Claim 14, characterized in that when  $X_1$  is  $-NR_2R_3$  and  $-NR_2R_3$  and  $-NR_4R_5$  are different, the compounds of formula I are obtained by reacting a  
20 compound of general formula VII:

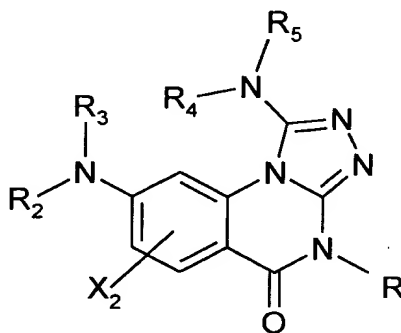


VII

in which  $X_2$ ,  $X_5$ ,  $R$ ,  $R_2$  and  $R_3$  are as defined in Claim 20,  
with a compound of general formula:



- 5 in which  $R_4$  and  $R_5$  are as defined in Claim 20,  
to give a compound of general formula (I):



I

- 10 17. Pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1  
to 9 and a pharmaceutically acceptable excipient .
- 15 18. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 9 for the preparation of a  
medicinal product intended for treating a condition or complaint involving a treatment  
by inhibition of phosphodiesterases, and more particularly of PDE4.
19. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is asthma.
- 20 20. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is chronic bronchitis or  
acute pulmonary attack.
21. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is atopic dermatitis.
22. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is pulmonary  
hypertension.

23. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is cardiac or pulmonary insufficiency.
- 5    24. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is psoriasis.
25. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is an inflammatory condition of the digestive system such as haemorrhagic rectocolitis or Crohn's disease.
- 10    26. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is diabetes or a condition associated with a high level of  $\text{TNF-}\alpha$ , such as acute respiratory distress syndrome or acute pancreatitis.
- 15    27. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is benign hypertrophy of the prostate.
28. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is chosen from rheumatoid arthritis and multiple sclerosis.
- 20    29. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is chosen from depression, ischaemia-mediated neuronal attack and partial cerebral ischaemia.
30. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is cancer, more particularly malignant tumours or chronic lymphoid leukaemia.
- 25    31. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 9 to attenuate the development of tolerance or morphine-dependency phenomena.
32. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 9 to reduce behavioural memory losses.
- 30    33. Use of a compound according to any one of Claims 1 to 9 to prevent premature labour.
34. Use according to Claim 18, characterized in that the condition is septicaemia or multiple organ failure syndrome.
- 35